

**DIE PARTIELLE OBSTRUKTION
DES OBEREN HARNTRAKTES UND IHR EINFLUSS
AUF PARENCHYMALE UND RENALE TRANSITZEITEN
VON O - J¹²³ - HIPPURAN
- EIN EXPERIMENTELLES MODELL AM SCHWEIN**

KARL RAUH

1985

*Duss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0080

Aus der
Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
der Tierärztlichen Fakultät München
Vorstand: Professor Dr. med. vet. Dr. h.c. G. Dirksen

übernommen von:
Professor Dr. med. vet. W. Bollwahn
angefertigt unter der Leitung von:
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt
Institut für experimentelle Chirurgie
der
Technischen Universität München
Direktor: Professor Dr. med. G. Blümel

Die partielle Obstruktion des oberen Harntraktes und ihr Einfluß
auf parenchymale und renale Transitzeiten von O-J¹²³-Hippuran
- ein experimentelles Modell am Schwein.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Karl Rauh
aus
Beilngries

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen

Korreferent: Prof. Dr. H. Kraft

Tag der Promotion: 26. Juli 1985

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung und Zielsetzung	1
2 Literaturüberblick	4
2.1 Physiologie der Niere und der Harnausscheidung	4
2.2 Pathophysiologie des akut obstruierten oberen Harntrakts (OHT)	5
2.3 Tierexperimentelle Modelle zur partiellen Obstruktion des OHT	8
2.4 Die Entwicklung des Radioisotopennephrogramms	10
2.5 Nuklearmedizinische Verfahren zur Bestimmung der tubulären Clearance	11
2.6 O-J ¹²³ -Hippuran in der nuklearmedizinischen Nierenfunktionsdiagnostik	15
2.6.1 Physikalische Eigenschaften von J ¹²³	15
2.6.2 Pharmakokinetik von OJH	15
2.7 Bisherige Untersuchungen zum effektiven renalen Plasmafluß des Schweines (ERPF)	17
3 Eigene Untersuchungen	20
3.1 Versuchstiere und Fütterung	20
3.2 Methoden	22
3.2.1 Operative Eingriffe	22
3.2.2 Definition der Versuchsbedingungen	25
3.2.2.1 Dehydration	26
3.2.2.2 Hydration	27
3.2.2.3 Obstruktion des oberen Harntraktes	28
3.2.2.4 Nichtobstruierter oberer Harntrakt	29
3.2.2.5 Zeitliche Anordnung des Versuchsprogramms	31

3.2.3	Anästhesie während der nuklearmedizinischen Untersuchungen	33
3.2.4	Versuchsverlauf	34
3.2.5	Prinzipien der Nephrogrammanalyse	38
3.2.5.1	Kompartimentanalyse	38
3.2.5.2	Dekonvolutionsmethode	40
3.2.6	Berechnung der Clearance	43
3.2.7	Berechnung des effektiven renalen Plasmaflusses (ERPF)	44
4	Ergebnisse	46
4.1	Renale Gesamtclearance	46
4.2	Hippuranclearance der Einzelnieren (seitengetrennte Clearance)	47
4.3	Effektiver renaler Plasmafluß	47
4.4	Minimale parenchymale Transitzeiten	50
4.5	Minimale renale Transitzeiten	51
4.6	Mittlere parenchymale Transitzeiten	52
4.6.1	Berechnung durch Kompartimentanalyse	52
4.6.2	Berechnung durch Dekonvolution	53
4.7	Mittlere renale Transitzeiten	54
4.7.1	Berechnung durch Kompartimentanalyse	54
4.7.2	Berechnung durch Dekonvolution	55
5	Diskussion	58
5.1	Partielle Obstruktion des OHT	58
5.2	Anästhesie	59
5.3	Diskussion der Ergebnisse der Clearancebestimmung	59

		Seite
5.4	Vergleich des ermittelten ERPF mit Ergebnissen anderer Autoren	61
5.5	Diskussion der Ergebnisse der Bestimmung der minimalen parenchymalen Transitzeiten	63
5.6	Diskussion der Ergebnisse der Bestimmung der minimalen renalen Transitzeiten	63
5.7	Diskussion der Ergebnisse der Bestimmung der mittleren parenchymalen Transitzeiten	64
5.8	Diskussion der Ergebnisse der Bestimmung der mittleren renalen Transitzeiten	67
5.9	Diskussion der Ergebnisse von Kompartimentanalyse und Dekonvolutionsmethode	69
5.10	Diagnostische Aussagekraft minimaler und mittlerer Transitzeiten	70
6	Zusammenfassung	74
7	Summary	77
8	Literaturverzeichnis	80

Abkürzungstabelle:

DN	:	Tiere mit zwei Nieren (<u>doppel</u> <u>nier</u> ige Tiere)
EDV	:	<u>E</u> lektronische <u>D</u> aten <u>v</u> erarbeitung
ERPF	:	<u>E</u> ffektiver <u>r</u> enaler <u>P</u> lasma <u>f</u> luß
OHT	:	<u>o</u> berer <u>H</u> arn <u>t</u> rakt
OJH	:	<u>o</u> rho- <u>J</u> od- <u>H</u> ippursäure
PAH	:	<u>P</u> ara <u>a</u> mino <u>h</u> ippursäure
RIN	:	<u>R</u> adio <u>i</u> sotopen <u>n</u> e <u>p</u> hrogramm
ROI	:	<u>r</u> egions <u>o</u> f <u>i</u> nterest
SN	:	Tiere mit <u>S</u> olitär <u>n</u> ieren
$t_{\min}^P$	:	minimale parenchymale Transitzeit
$t_{\min}^R$	:	minimale renale Transitzeit
t_{mean}^P	:	mittlere parenchymale Transitzeit
t_{mean}^R	:	mittlere renale Transitzeit

Einleitung und Zielsetzung

Die Bedeutung des Schweines als Versuchstier in der humanmedizinischen Forschung ist auf bestimmten Teilgebieten seit längerer Zeit unumstritten. Besonders in der Herz- und Kreislauffunktion sowie dem Fettstoffwechsel wurden der menschlichen Physiologie ähnliche Verhältnisse nachgewiesen (19, 20, 27, 61).

In dem für die Pharmakologie wichtigen Bereich der Nierenfunktion wurden bisher relativ wenige Untersuchungen durchgeführt. Die von verschiedenen Autoren ermittelten Clearancewerte lassen einerseits keine eindeutige Zuordnung des Schweines in der vergleichenden Nierenphysiologie zu (63); die anatomische Vergleichbarkeit von Menschen- und Schweineniere hinsichtlich des Nierenbeckens, die Ähnlichkeiten bei Blasen- und Harnleiterphysiologie (62) und die weitgehende Übereinstimmung der Lokalisation von Schrittmacherzellen im oberen Harntrakt (37) weisen allerdings andererseits auf die besondere Eignung des Schweines für die Ermittlung anatomisch-mechanischer Problemstellungen auf diesem Gebiet hin.

Wegen dieser zur Übertragbarkeit von Ergebnissen günstigen anatomischen Verhältnisse wurde das Schwein als Versuchstier in einer klinisch-tierexperimentellen Parallelstudie (57) verwendet, die der Klärung von Problemen in der humanmedizinischen urologischen Diagnostik dienen soll.

Erkennung und Beseitigung von Harnabflußstörungen stellen einen großen Teil der urologischen Diagnostik und Therapie dar. Unabhängig von der Lokalisation und Ausprägung der Abflußbehinderung kommt es in der Regel zu einer Druckerhöhung im harnableitenden System proximal der Obstruktion, die bei genügend langem Bestehen zunächst zur Funktionseinschränkung und später zur Degeneration von Parenchymgewebe der betroffenen Niere führt.

Die obstruktionsbedingte Druckerhöhung bewirkt eine röntgenologisch, sonographisch und nuklearmedizinisch nachweisbare Dilatation des oberen Harntrakts, die vor allem bei Patienten mit diskreten klinischen Symptomen oft der einzige Hinweis auf eine Harnabflußstörung ist. Da andererseits nicht jede Dilatation des oberen Harntrakts obstruktionsbedingt ist, z. B. der primäre kongenitale Megaureter oder der nicht retonisierte Harnleiter nach Beseitigung eines vesikorenalen Reflux, kommt der Differenzierung zwischen obstruktiv und nicht obstruktiv bedingter Dilatation entscheidende Bedeutung zu.

Während für die durch die Harnabflußstörung verursachte Dilatation zur Vermeidung stauungsbedingter Nierenschäden eine möglichst frühzeitige operative Therapie notwendig ist, bedarf die nicht obstruktive Dilatation des oberen Harntraktes keiner Behandlung, zumal postoperative Komplikationen erst zu einer Harnabflußstörung führen können.

Um diese im Hinblick auf die Operationsindikation entscheidende Differenzierung zu ermöglichen, wurden in jüngerer Zeit mehrere Verfahren entwickelt.

Die wichtigsten diagnostischen Verfahren zu dieser Differenzierung sind im einzelnen:

- die Perfusionsmethode nach WHITAKER (104)
- die Lasix-Diurese-Szintigraphie nach O'REILLY (74)
- die Transitzeitenbestimmung mittels Seriensequenznierzintigraphie nach WHITFIELD et al. (105).

Ziel der oben genannten klinisch-tierexperimentellen Parallelstudie war die Überprüfung dieser Verfahren hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft und die Optimierung der Diagnose durch Kombination und Verbesserung der einzelnen Methoden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der Seriensequenznierzintigraphie und versucht anhand eines tierexperimentellen Modells zu klären, ob eine Korrelation zwischen unterschiedlichen Versuchsbedingungen und den ermittelten Transitzeiten besteht. In diesem Rahmen wurde überprüft, ob die Transitzeitbestimmung durch Kompartimentanalyse bzw. durch Dekonvolutionsmethode zu gleichen Ergebnissen führt.

Die mittels Kompartimentanalyse durchgeführten Clearancebestimmungen sollen, soweit möglich, mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden.

2 Literaturüberblick

2.1 Physiologie der Niere und der Harnausscheidung

"Die Nieren dienen als wichtigstes Exkretionsorgan des Körpers für Wasser und gelöste Substanzen der Erhaltung und Regulation der normalen Zusammensetzung des Blutserums. Sie sorgen durch die Ausscheidung im Stoffwechsel entstandener organischer Stoffwechselschlacken, überflüssigen Wassers und Elektrolyten sowie körperfremder Bestandteile des Blutes mit dem Harn für die Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes, des Säure-Basengleichgewichtes, der Wasserstoffionenkonzentration und des optimalen Mengenverhältnisses der einzelnen Mineralstoffe zueinander" (102).

Die an der Erfüllung dieser Aufgaben beteiligten elementaren Mechanismen stellen einerseits die glomeruläre Filtration, andererseits die tubulären Aktivitäten dar (25).

Der in den Glomerula als Filtrat gebildete Primärharn erfährt während der Passage durch den Tubulus erhebliche quantitative Veränderungen. Im proximalen Tubulus erfolgt eine selektive aktive Rückresorption kleinmolekularer Substanzen sowie eine isoosmotische Resorption des Plasmawassers. Der Henle'schen Schleife kommt vor allem Bedeutung in der Na-Resorption sowie in Verbindung mit anderen Tubulusabschnitten bei der Harnkonzentration zu. Verschiedene Substanzen werden durch die Zellen im proximalen Tubulus aktiv ausgeschieden (102).

Der intrarenal hauptsächlich durch den Filtrationsdruck fortbewegte Harn tritt aus den Sammelrohren in das Nierenbecken ein und löst dort peristaltische Wellen aus, die den Harn in den Harnleiter befördern. Der spindelförmige Harnbolus wird durch peristaltische Kontraktionen des Harnleiters in die Blase gepreßt (11). Die Blase kann größere Harnmengen ohne wesentliche Druckerhöhung aufnehmen. Sobald ein bestimmtes Volumen überschritten wird, kommt es zum Druckanstieg, der über Dehnungsrezeptoren die Kontraktion des M. detrusor vesicae und damit die Entleerung der Blase über die Harnröhre auslöst (16).

2.2 Pathophysiologie des akut obstruierten oberen Harntrakts

Die durch die akute Obstruktion des oberen Harntrakts bedingten morphologischen und funktionellen Veränderungen ähneln denen, die durch eine Erhöhung des Blasendruckes, z. B. bei der Miktion, hervorgerufen werden.

Der erhöhte Abflußwiderstand bewirkt einen Stau proximal der obstruierten Stelle, der durch vermehrte Peristaltik des Harnleiters zunächst zu beseitigen versucht wird. Stellt sich nun kein Gleichgewicht zwischen produziertem Harnvolumen und Abfluß über die Engstelle hinweg ein, kommt es durch Verschmelzung der einzelnen Harnspindeln zur Bildung einer durchgehenden Urinsäule, wobei der intraluminale Druck ansteigt (38, 26) und

gleichzeitig die Wandspannung erhöht wird (101, 7). Bei maximaler Wandspannung sind schließlich nur noch isometrische Harnleiterkontraktionen möglich, die Peristaltik ist völlig aufgehoben.

Bei Aufhebung der Peristaltik tritt als treibende Kraft der Harnbeförderung nur noch der intrapelvine hydrostatische Druck in Erscheinung (52). Die retrograde Druckübertragung aus dem Nierenbecken auf Sammelrohr, distalen und proximalen Tubulus hat einen Druckanstieg im Bowman'schen Kapselraum zur Folge (99). Daraus resultiert eine Abnahme des effektiven Filtrationsdruckes in der Niere, der bei entsprechender Druckerhöhung sogar völlig aufgehoben werden müßte.

SELKURT (85), KIIL und AUCLAND (51) beobachteten jedoch, daß auch bei Nierenbeckendruck von 50-60 cm H₂O ein glomeruläres Filtrat gebildet wird. BIANCANI et al. (7) wiesen 1976 nach, daß drei Stunden nach akuter Obstruktion die glomeruläre Filtration nicht sistiert, sondern lediglich reduziert ist. Für die Aufrechterhaltung der Filtration werden verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht. So soll die Druckerhöhung im Nierenbecken eine Kompression der Venen am Übergang vom intra- zum extrarenalen Verlauf bewirken und daraus ein Anstieg des intrarenalen Venendruckes resultieren.

Durch retrograde Ausbreitung induziert der erhöhte Venendruck eine Zunahme des hydrostatischen peritubulären und glomerulären Kapillardrucks und dadurch auch eine Zunahme des effektiven Filtrationsdrucks (99).

Ähnliche Beobachtungen machten GOTTSCHALK und MYLLE (39) an Rattennieren. Die Obstruktion des oberen Harntrakts scheint auch eine Dilatation der glomerulären Arteriolen hervorzurufen und so über eine volumenbedingte Druckerhöhung in den glomerulären Kapillaren den Filtrationsdruck aufrecht zu erhalten (95).

Die akute Obstruktion des oberen Harntrakts zeigt auch deutliche Auswirkungen auf die Niere als Exkretionsorgan. So führt die Verlangsamung des Harnflusses im Nephron zu einer Verlängerung der Kontaktzeit des Harns mit den Tubuluszellen und ermöglicht dadurch die vermehrte Rückresorption von NaCl und H₂O. Als Folge sind die Endharnosmolarität erhöht sowie die Na-Konzentration und das Harnvolumen verringert (90).

Die glomeruläre Filtrationsrate kann insbesondere bei kompletter Obstruktion auf deutlich niedrigere Werte absinken (28, 99), während der renale Blutfluß zunächst gesteigert ist (35, 67, 100). Die Clearance von PAH ist gleichzeitig verringert (85). THURAU und HENNE (94) erklären dies mit der längeren Verweildauer von PAH im Tubuluslumen und dem damit verbundenen Abfallen des Konzentrationsgradienten von PAH. Da dieser Gradient den Transport von PAH aus der Tubuluszelle in das Lumen beeinflusst, nimmt die Extraktion von PAH aus dem Plasma ab.

Eine Schädigung intrarenaler Strukturen tritt abhängig vom Grad der Obstruktion innerhalb der

ersten sieben Tage auf (36). Wie schon 1912 von SCOTT (83) beschrieben, sind zunächst die Sammelrohre und die Henle'schen Schleifen betroffen. Im weiteren Verlauf werden die distalen und proximalen Tubulusabschnitte, zuletzt die glomerulären Strukturen geschädigt. Eine ausgeprägte isolierte Markschädigung wird in der Literatur allerdings bereits als Ausdruck des Anfangsstadiums einer chronisch obstruktiven Nephropathie angesehen (42).

2.3 Tierexperimentelle Modelle zur partiellen Obstruktion des OHT

Pathogenese und Pathophysiologie der Hydronephrose sind tierexperimentell häufig untersucht worden. In dieser Literaturübersicht wird auf eine Erwähnung der Arbeiten, die sich mit der Untersuchung der Niere und des OHT unter den Bedingungen der kompletten Obstruktion beschäftigen, verzichtet, da sie hinsichtlich der Problemstellung nicht von Bedeutung sind. Von besonderem Interesse im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit sind die in jüngerer Zeit verwendeten Methoden zur Erzeugung einer partiellen Obstruktion. Die spezielle Problematik im Tierversuch ergibt sich aus der Schwierigkeit, einen standardisierten Abflußwiderstand ohne eine operativ bedingte Beeinträchtigung der Harnleiterperistaltik zu gewährleisten. Die verschiedenen Methoden werden anhand einer tabellarischen Übersicht dargestellt (Tab. 1).

Tabelle 1: Erzeugung einer partiellen Obstruktion
===== im tierexperimentellen Modell

Autoren	Versuchstier	Methode
SCHWEITZER (1973) (82)	Hund	- Verlagerung des Harnleiters in den M. psoas
DJURHUUS et al. (1976) (30)	Schwein	- externe Komprimierung des Harnleiters durch Silikonrohr - fibröse Strikturierung des pyeloureteralen Übergangs durch Kauterisierung - Verlagerung des Harnleiters in den M. psoas
DOPPELFELD und WEISSBACH (1979) (31)	Hund	- Durchtrennung und Katheteri- sierung des Harnleiters, Überlauf 100 cm über Nieren- beckenniveau
KOPF (1982) (54)	Hund	- partielle Ligatur des Harn- leiters
BULLOCK (1983) (17)	Kaninchen	- Verlagerung des Harnleiters in den M. psoas

2.4 Die Entwicklung des Radioisotopennephrogramms (RIN)

Schon 1949 versuchten OVERMAN et al. (75) durch die Verwendung eines radioaktiv markierten Indikators die bis dahin arbeits- und labortechnisch aufwendigen Ausscheidungsstudien zu erleichtern. Sie untersuchten Ausscheidung und Verteilung von $\text{Hg}^{203}\text{-Na-methoxy-oxy-mercurisuccinyl-Harnstoff}$. LIPPMAN et al. (58) wiesen nach, daß $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ in der Nierenrinde angereichert wird.

Jodhaltige Kontrastmittel wurden von OESER und BILLION (73) sowie WOSSIDLO (108) eingeführt. Sie bestimmten über Ureterenkatheter die Ausscheidung von i.v. verabreichtem und mit J^{131} markiertem Uroselectan^R.

Den entscheidenden Impuls für die Entwicklung des RIN in seiner heutigen Form gaben KIMBEL und BÖRNER (53) sowie TAPLIN et al. (91) in den Jahren 1955 und 1956. Sie bestimmten mittels Oberflächenmessung den Aktivitätsverlauf eines einmalig injizierten nierengängigen Indikators, wobei TAPLIN und Mitarbeiter das Radioisotopennephrogramm erstmals in Initial-, Sekretions- und Exkretionsphase unterteilten. Sie benutzten $\text{J}^{131}\text{-DIODRAST}^{\text{R}}$.

In der Folge wurden verschiedene andere jodhaltige Kontrastmittel, wie $\text{J}^{131}\text{-Hypaque}^{\text{R}}$ und $\text{J}^{131}\text{-Urokon}^{\text{R}}$, eingesetzt. Als NORDYKE et al. (69) 1960 erstmals über $\text{O-J}^{131}\text{-Hippuran}$ (OJH) berichteten, das hinsichtlich der Ausscheidungskinetik wesentliche Vorteile besitzt, wurden große Hoffnungen in das Radioisotopennephrogramm gesetzt, die damals je-

doch nicht erfüllt werden konnten. Erst die Verbesserung von Meßtechnik und rechnerischer Auswertung durch Gammakamera bzw. elektronische Datenverarbeitung ermöglichten eine quantitative Analyse des Radioisotopennephrogramms und die Verbindung von Nephrogramm und Kamerasequenzszintigraphie.

Mehrere Autoren entwickelten Modelle zur Bestimmung der tubulären Clearance mittels Nephrogrammanalyse (15, 21, 40, 79). WHITFIELD (105) versuchte, durch die Bestimmung der Transitzeiten von OJH über bestimmte 'regions of interest' hinweg zwischen obstruktiver Uropathie und Nephropathie zu differenzieren.

Die verbesserte Auswertung und die verschiedenen diagnostischen Anwendungsgebiete haben dem Radioisotopennephrogramm mittlerweile einen festen Platz in der klinischen Diagnostik gesichert.

2.5 Nuklearmedizinische Verfahren zur Bestimmung der tubulären Clearance

In der nuklearmedizinischen Diagnostik hat nur OJH Bedeutung als Radiopharmakon zur Bestimmung der tubulären Clearance erlangt, da Paraaminohipursäure (PAH) nur mit Betastrahlung emittierenden radioaktiven Substanzen zu markieren ist und so zu einer unvermeidbaren Strahlenbelastung des Patienten führen würde (60).

Ausgehend vom klassischen Clearancebegriff von MÖLLER et al. (64), entwickelten BURBANK et al. (18) das erste nuklearmedizinische Verfahren, das sich von konventionellen Methoden aber nur durch die Verwendung eines radioaktiv markierten Indikators unterschied und keine wesentlichen arbeitstechnischen Vorteile brachte.

Eine Reihe von Autoren versuchte, die Clearance mittels Analyse der Plasmaverschwindkurve nach einmaliger oder zweimaliger Injektion der Referenzsubstanz zu bestimmen (8, 9, 56, 76, 77, 81, 93). Diese Verfahren verzichteten auf die Verwendung von Blasen- oder Ureterkathetern, konnten aber nur der Ermittlung der Totalclearance dienen. Zudem konnten diese 'slope-Clearance'-Verfahren nur schlecht mit den Standardmethoden korreliert werden.

OBERHAUSEN und ROMANN (71) führten 1968 die Clearancebestimmung mittels teilkörperabgeschirmtem Ganzkörperzähler durch. Sie berechneten die Clearance aus der Körperverschwindkurve, wobei Nieren und Blase, d. h. die renal eliminierte Aktivität, gegen die Zählsonde abgeschirmt wurden. Durch parallele Aufzeichnung des Radioisotopennephrogramms konnten sie ihre Methode so modifizieren, daß eine katheterlose, seitengetrennte Clearancebestimmung ermöglicht wurde.

Die Anwendung der Gammakamera (4) in Verbindung mit der elektronischen Datenverarbeitung und der 'region-of-interest'-Technik führten zur Ent-

wicklung der seitengetrennten Clearancebestimmung durch Nephrogrammanalyse (15, 21, 40, 79). Die diesen Verfahren zugrundeliegenden Prinzipien werden an späterer Stelle besprochen.

Einen Überblick über die bekannten Verfahren gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Nuklearmedizinische Verfahren zur tubulären Clearancebestimmung mittels markierter
===== OJH nach KANITZ (49)

Prinzip	Steady-state Infusion	Blutkurvenanalyse	Analyse der Teilkörperver- schwindkurve	Nephrogrammanalyse
Abhängigkeit vom kineti- schen Modell	nein	ja	nein	ja
Seitentren- nung	Blasenkathe- ter: nein Ureterenka- theter: ja	nein	nein (mit Nephro- grammver- gleich: ja)	ja
Clearance- bezeich- nung	Konventio- nell (stea- dy state)	7'/17'- Methode	Einkomparti- mentmodell- Verfahren	Zweikompar- timentmodell- Verfahren
Autor, Jahr	Burbank et al. (1961) (18)	Rösler (1968) (81)	Pritchard et al. (1965) (76), Blaufax et al. (1967) (9), Ram et al. (1968) (77)	Blaufax (1963) (8), Kuni et al. (1967) (56), Tauxe et al. (1971) (93)
			Oberhausen (1968) (72)	Brown und Britton (1972) (15), Reeve und Crowley (1974) (79)
				Dekonzolu- tionsmetho- de
				Nephrogrammanalyse (7-Kompart- mentmodell)
				DeGrazia et al. Buttermann et al. (1974) (40) (1975) (21)

2.6 O-J¹²³-Hippuran in der nuklearmedizinischen Nierenfunktionsdiagnostik

2.6.1 Physikalische Eigenschaften von J¹²³

J¹²³ kann im Unterschied zu J¹³¹ nur in aufwendigen Beschleunigeranlagen (Zyklotron) hergestellt werden. Das in der vorliegenden Untersuchung verwendete J¹²³ stammte aus der Kernforschungsanlage in Karlsruhe, wo zur Erzeugung von J¹²³ hochgereinigtes Te¹²⁴ mit Protonen niedriger Energie bestrahlt wird.

J¹²³ ist ein monoenergetischer Gammastrahler mit einer physikalischen Halbwertszeit von 13.02 ± 0.02 Stunden (66). Diese Eigenschaften ermöglichen sowohl eine optimale Abbildungsqualität als auch eine erhebliche Reduzierung der Strahlenbelastung für Patient und Untersucher (22).

2.6.2 Pharmakokinetik von OJH

Die Pharmakokinetik von OJH ist bisher nur bei Mensch und Hund genauer untersucht worden; über entsprechende Untersuchungen am Schwein stand kein Schrifttum zur Verfügung.

OJH wird im Körper weder produziert noch metabolisiert, von der Niere fast völlig ausgeschieden und nicht rückresorbiert. Es eignet sich daher gut zur Bestimmung der tubulären Clearance.

OJH findet sich p. inj. frei in Plasma und Extrazellularraum. Ein großer Anteil wird an Plasmaproteine gebunden bzw. dringt in die Erythrozyten

ein (59), wobei die Proteinbindung bis zu 70 % des gesamten OJH umfassen kann (86). Die in den Erythrozyten gelöste Menge beträgt circa ein Drittel der im gesamten Blut vorhandenen Menge (18, 59, 89). Da die Proteinbindung rasch reversibel ist und die Rückdiffusion aus Erythrozyten und Extrazellularraum schnell erfolgt, wird die tubuläre Sekretion von OJH durch die o.a. Verteilungsmechanismen kaum beeinflusst (109).

BLAUFOX et al. (8) wiesennach, daß der Hund OJH in geringem Ausmaß biliär sezerniert und zum Teil auch auf enterohepatischem Weg rückresorbiert. OJH wird aus den peritubulären Kapillaren in die Tubuluszellen transportiert und von dort aktiv gegen einen Konzentrationsgradienten in das Tubuluslumen sezerniert. Sättigungserscheinungen der Transportmechanismen treten bei den verwendeten Aktivitäten nicht auf, da die Serumkonzentration von OJH dann eine Höhe von 30 µg/100 ml in der Regel nicht überschreitet.

So tritt eine Selbstdepression der Clearance bei Verwendung von PAH erst bei Konzentrationen über 11 mg/100 ml Serum auf (48), eine optimale Extraktion von Hippursäure aus dem Plasma erfolgt allerdings nur bei Konzentrationen unter 5 mg/100 ml.

Die Clearancebestimmung mit OJH ergibt nach Meinung fast aller Autoren niedrigere Werte als bei Verwendung von PAH. Der geringeren renalen Extraktionsrate von OJH (18, 76, 80), die bei etwa 80 % liegt, ist vor allem bei der Berechnung des effektiven renalen Plasmastroms aus der OJH-Clearance Rechnung zu tragen.

2.7 Bisherige Untersuchungen zum effektiven renalen Plasmafluß des Schweines (ERPF)

Bisher liegt nur eine begrenzte Anzahl von Untersuchungen zur Bestimmung des effektiven renalen Plasmaflusses vor. Die meisten Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich Methode, Technik und Versuchsbedingungen. So wurde bis zur Einführung von J¹³¹-Hippuran durch MERCER et al. (63) ausschließlich Paraaminohippursäure (PAH) verwendet. Die Verwendung der Paraaminohippursäure setzt allerdings aufwendige Harnsammlungen, zeitlich exakte Blutentnahmen, chemische Analysen und zum Teil auch Dauerinfusionen voraus. MERCER und Mitarbeiter konnten durch die Verwendung radioaktiv markierten ortho-Jod-Hippurans zwar auf Dauerinfusion und Harnsammlungen verzichten und so den Versuchsaufwand wesentlich verringern, waren aber zur Erstellung der Eliminationskurven weiterhin auf exakte Blutentnahmen angewiesen.

Neben der Applikationsform der Referenzsubstanz scheint auch dem psychischen Status der Versuchstiere eine nicht unwesentliche Rolle zuzukommen. GYRD-HANSEN (43, 44) und KETZ (50) verwendeten wache, auf einen Untersuchungstisch gefesselte Schweine für ihre Versuche. Die von ihnen ermittelten Clearanceraten fallen im Vergleich mit denen der übrigen Autoren (63, 65, 68, 103) eher niedrig aus.

Hierfür könnte die bei Schweinen durch Immobilisierungsmaßnahmen im Wachzustand leicht auslösbare Streßsituation verantwortlich gemacht werden. Eine Einschränkung der Nierenfunktion unter Streß soll einesteils durch den direkten Einfluß des Zentralnervensystems (87, 106), andererseits durch die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen (5) verursacht werden.

MUNSICK et al. (65), VOGELGESANG (103) und MERCER et al. (63) bestimmten den effektiven renalen Plasmafluß an wachen, an die Fixation im Stoffwechselkäfig adaptierten Schweinen, um streß- bzw. narkosebedingte Beeinträchtigungen (47) der Nierenfunktion möglichst auszuschließen.

Gegen einen wesentlichen Einfluß einer Narkose auf die Nierenfunktion spricht allerdings die gute Übereinstimmung der Ergebnisse NIELSEN's (68) mit denen der oben genannten Autoren, obwohl dieser mit anästhesierten Tieren arbeitete.

Ein weiterer Grund für die zum Teil relativ große Diskrepanz der Ergebnisse scheinen rassespezifische Unterschiede zu sein. GYRD-HANSEN (44) beschreibt rasse- bzw. zuchtlinienspezifische Abweichungen bis zu 50 Prozent. Hierauf dürften auch die relativ hohen ERPF-raten, die MUNSICK et al. (65) an Miniaturschweinen bestimmten, zurückzuführen sein.

Einen Überblick über die bisher durchgeführten Untersuchungen gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Bisherige Untersuchungen zur Bestimmung des ERPF beim Schwein

Autoren	Versuchstiere Anzahl	Referenz- substanz	Technik	Länge der Meßperiode	Versuchsbe- dingungen	ERPF (ml/min x 1,73 m ²)	Rasse
MUNSICK et al. (1958) (65)	3	14 - 31 PAH	-	-	S	971 ± 10	Miniatur- schweine
KETZ (1960) (50)	19	50 PAH	D + V	10	F	512 ± 93	-
NIELSEN O.E. (1968) (68)	12	10 - 25 PAH	D	-	A	653 ± 129	Dänische Landrasse
GYRD-HANSEN (1968) (43)	131	28 - 123 PAH	D + V	20	F	345	Dänische Landrasse
GYRD-HANSEN (1970) (44)	5	- PAH	D + V	20	F	497	Dänische Landrasse
VOGELGESANG (1974) (103)	8	22 - 47 PAH	D + V	20	S	628 ± 265	Deutsche Landrasse
MERCER et al. (1979) (63)	18	16 - 36 ¹³¹ I _{OH}	E	180	S	980 ± 159	Hybrid- schweine

PAH = Paraaminohippursäure ; ¹³¹I_{OH} = ortho - Jod¹³¹ - Hippuran
D = Dauerinfusion ; V = Vorinjektion ; E = Einmalinjektion
S = im Stoffwechselkäfig fixiert ; F = gefesselt ; A = Allgeneinnarkose
Gewicht in kg ; Länge der Meßperiode in min
ERPF = effektiver renaler Plasmastrom

Eigene Untersuchungen

Ziel der eigenen Untersuchungen war die Prüfung der renalen und parenchymalen Transitzeiten von OJH hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit bei der Diagnose einer partiellen Obstruktion des oberen Harntraktes und inwie weit eine Korrelation zwischen den gewonnenen Ergebnissen und unterschiedlichen Versuchsbedingungen besteht.

In diesem Zusammenhang sollten die mittels desselben Verfahrens bestimmten Clearancewerte so weit wie möglich mit denen anderer Autoren verglichen werden.

3.1 Versuchstiere und Fütterung

Die Versuche wurden an insgesamt sechs männlichen und 13 weiblichen Läuferschweinen (DL x PI) mit Gewichten zwischen 23 und 37 kg ($\bar{x}$ 29.36 kg) durchgeführt. Da es in der klinischen Diagnostik von großer Bedeutung ist, ob für Solitärnieren dieselben Normwerte wie für Nierenpaare gelten, wurden die Tiere in zwei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe DN: neun doppelnierige Tiere
- Gruppe SN: zehn Tiere mit Solitärnieren nach einseitiger Nephrektomie

Gewicht und Geschlecht der einzelnen Versuchstiere können Tabelle 4 entnommen werden.

Zur Unterbringung der Schweine standen klimatisierte Einzelboxen mit automatischer Tag- und Nachtschaltung zur Verfügung. Zur Fütterung wurde handelsübliches Mischfutter (Altromin, 9023) in pelletierter Form verwendet, die Flüssigkeitsaufnahme erfolgte über Selbsttränken.

Tabelle 4: Versuchsgruppen, Gewicht und Geschlecht
=====
der Versuchstiere

Gruppe DN			Gruppe SN		
Schwein	Gewicht (kg)	Geschlecht	Schwein	Gewicht (kg)	Geschlecht
D 2	35	♀	S 1	30	♂
D 3	37	♀	S 2	25	♀
D 4	30	♀	S 3	27	♂
D 5	23	♀	S 4	29	♂
D 6	34	♀	S 5	29	♂
D 7	27	♀	S 6	24	♂
D 8	28	♀	S 7	27	♀
D 9	26	♀	S 8	32	♀
D 10	24	♂	S 9	30	♀
			S 10	24	♀

3.2 Methoden

3.2.1 Operative Eingriffe

Die seit zwölf Stunden nüchternen Tiere wurden durch intramuskuläre Injektion von Azaperon (2 mg/kg KGW; Stresnil^R, Fa. Janssen) sediert; mit derselben Injektion erfolgte die Prämedikation mit Atropinsulfat (0.02 mg/kg KGW). Atropin soll eine die Salivation einschränkende Wirkung besitzen.

Zur Narkoseeinleitung wurde Etomidat-Base (Hypnomidate^R, R 16659, Fa. Janssen) in eine Ohrvene injiziert. Die Dosierung richtete sich nach der Wirkung - durchschnittlich wurden 1.2 mg/kg KGW benötigt (34).

Anschließend wurden die Schweine in Rückenlage intubiert (Endotrachealkatheter Rüsch^R, 26 bis 30 Charrière). Die Fortführung der Narkose erfolgte mit Etomidat-HCl (Etomidat, R 16660, Fa. Janssen) in 5 %iger Lävulose als Dauertropf. Es wurden Lösungen von 500 mg Etomidat-HCl auf 500 ml Lävulose verwendet und nach Wirkung dosiert. Die durchschnittlich benötigte Dosis betrug 5.0 mg (3.5 - 6.0 mg) /kg KGW und Stunde. Zusätzlich beatmete man die Schweine mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 2:1. Während der Operation wurde die Herzfunktion durch kontinuierliche EKG-Registrierung überwacht.

Nach Säuberung und Desinfektion des Operationsfeldes wurde die Haut des in Rückenlage fixierten Tieres im Bereich über der Fossa jugularis durch einen Schnitt eröffnet. Von hier aus in die Tiefe präparierend,

stellte man die Vena jugularis auf einer Länge von ca. 3 cm dar und fixierte sie kranial durch eine Ligatur. Herzwärts wurde die Vene eröffnet und in die Inzisur ein heparinisierter Katheter bis in den Herzvorhof eingeschoben. Durch eine über Gefäß und Katheter gelegte Ligatur wurde die Vene abgedichtet und der Katheter im Gefäß fixiert. Das freie Ende der Sonde führte man subkutan bis in die dorsale Nackengegend und dort an die Oberfläche. Die beiden Hautschnitte wurden mittels Knopfnahrt verschlossen und der Katheter an die Haut angenäht.

Der Venenkatheter wurde sowohl intraoperativ als auch postoperativ regelmäßig gespült und immer vor Verschuß mit heparinisierter physiologischer NaCl-Lösung gefüllt.

An den für die Gruppe SN vorgesehenen zehn Tieren nahm man anschließend eine einseitige Nephrektomie vor. Dazu fixierte man sie in rechter Seitenlage. Die Haut und die oberflächliche Muskelschicht wurden in der linken Flankengegend durch einen von dorsal nach kaudoventral verlaufenden Schnitt circa drei Finger breit hinter der letzten Rippe durchtrennt; dabei auftretende Blutungen stillte man mittels Elektrokauter. Nach stumpfer Durchtrennung der tiefen Muskelschichten wurde die linke Niere aufgesucht und freipräpariert. Harnleiter und Nierengefäße wurden doppelt ligiert und anschließend durchtrennt. Nach Entnahme der linken Niere erfolgte der Wundverschluß durch eine dreischichtige Naht.

Zur Implantation des Blasenkatheters verbrachte man die Tiere wieder in Rückenlage.

Hierfür war ein relativ aufwendiges Verfahren nötig, das eine Laparotomie einschließlich Blaseneröffnung erforderte. Für dieses Vorgehen waren verschiedene Gründe ausschlaggebend: eine Katheterisierung männlicher Schweine von der Harnröhrenöffnung her ist wegen der s-förmigen Kurvatur des Penis und des engen Urethralumens nicht möglich und erwies sich auch bei weiblichen Tieren während der Vorversuche als äußerst schwierig bzw. nicht durchführbar. Abgesehen davon bestünde bei Applikation eines Ballonkatheters von der Penisspitze bzw. der Vagina aus die Gefahr, daß die Ureterostien, die oft sehr nah am Blasenhalss liegen, bei geblähtem Ballon verschlossen würden. Um dieses Risiko auszuschließen fiel die Wahl auf folgende Methode: die Bauchhöhle wurde in der Linea alba eröffnet und die Blase freigelegt. Nach Präparation des Blasenhalsses und der proximalen Harnröhre wurde diese durchtrennt und der Blasenhalss durch fortlaufende Naht verschlossen. Besonderes Augenmerk legte man dabei auf die Schonung des intramuralen Harnleiteranteils und der Harnleiterostien. Durch eine ca. 1 cm lange Inzisur im ventrolateralen Bereich der Blasenwand wurde ein Ballonkatheter (22 Charrière, Fa. Foley) in das Blasenlumen vorgeschoben. Der Ballon wurde mit NaCl-Lösung gefüllt, und die Blasenwand daraufhin durch eine zweischichtige Naht wasserdicht verschlossen.

Mehrere Vorversuche zeigten, daß der Verschluß der Blasenwand auch Druckbelastungen bis zu 70 cm H₂O standhielt. Diese Überprüfung erfolgte durch röntgenologische Kontrolle nach Füllung der Blase mit Kontrastmittel.

Der Katheter wurde im weiteren Verlauf transperitoneal und subkutan bis in die Perinealgegend verlagert und dort durch einen Hautschnitt nach außen geführt. Zwei Einzelhefte sorgten für die Fixierung des Katheters an der Haut. Die Bauchhöhle verschloß man durch eine dreischichtige Naht.

Postoperativ erhielten die Tiere eine tägliche Dosis von 5 g Ampicillin i.v. (Pen-Bristol^R, Fa. Grünenthal). Diese Dosis erhielten alle Schweine während der einwöchigen Einheilungsphase und der sich anschließenden Versuchsperiode, um Blasen- und Nierenentzündungen vorzubeugen. Als unterstützende Maßnahme zur Keimverringerung wurden tägliche Blasespülungen mit 4 %iger Lotagenlösung durchgeführt (12). Bei Auftreten ampicillinresistenter Keime im Harn wurde das Antibiotikum entsprechend Antibiogramm gewechselt, wobei auf den Einsatz von Aminoglykosiden wegen der Gefahr nephrotoxischer Nebenwirkungen verzichtet wurde.

Die Fäden der Hautnähte wurden dem Heilungsverlauf entsprechend nach durchschnittlich einer Woche gezogen.

3.2.2 Definition der Versuchsbedingungen

Parenchymale und renale Transitzeiten sollten auf ihre Abhängigkeit von unterschiedlich definierten Versuchsbedingungen hin überprüft werden.

Als variable Größen wurden gewählt:

- der Hydrationszustand der Schweine
(Hydration - Dehydration)
- der Abflußwiderstand des oberen Harntrakts
(obstruiert - nicht obstruiert)
- die Anzahl der Nieren der Versuchstiere
(Gruppe SN - Gruppe DN)

Die Einteilung in zwei Versuchstiergruppen (SN und DN) erfolgte, um zu klären, ob für Solitärnieren in der Praxis dieselben Kriterien gelten können wie für bilaterale Nieren, oder ob kompensatorisch bedingte Veränderungen bei der Ausscheidungskinetik von OJH auftreten.

3.2.2.1 Dehydration

Um einen von uns als "Dehydration" bezeichneten Zustand der Versuchstiere zu erreichen, erhielten die Schweine in den letzten acht Stunden vor Versuchsbeginn keinerlei Flüssigkeitszufuhr.

Dehydration ist nicht als Zustand im Sinne einer Durstzeit oder Exsikkose zu verstehen, sondern stellt einen normierten Zeitraum des Flüssigkeitsentzugs dar, der mit einer Dauer von acht Stunden noch im physiologischen Bereich liegt. Ein längerer Flüssigkeitsentzug war weder aus tierschützerischer Sicht vertretbar noch aus versuchstechnischen Gründen notwendig, da auch so ein hinreichender Hydrationsunterschied zwischen hydrierten und dehydrierten Tieren gewährleistet war.

Während dieser Zeit wurde auch das Futter entzogen, um Obstipationen vorzubeugen. Nach Beendigung des Versuchs erhielten die Tiere Flüssigkeit und Futter ad libitum.

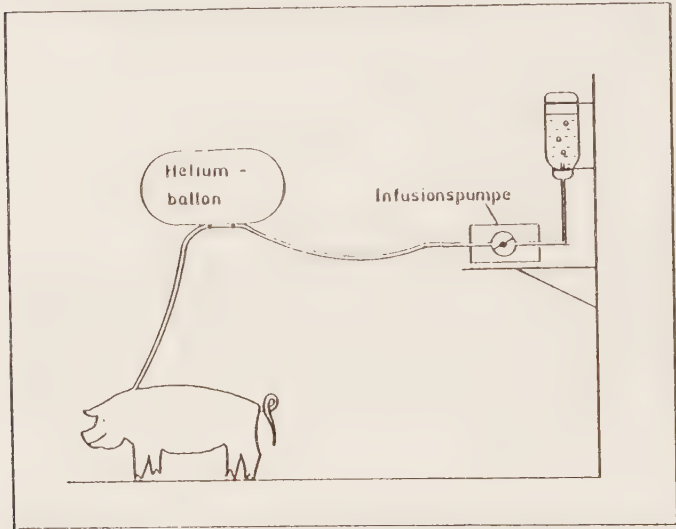
3.2.2.2 Hydration

Futter und Flüssigkeit wurden den Schweinen sechs Stunden vor Versuchsbeginn entzogen.

Um eine ausreichende Hydration der Versuchstiere zu erreichen, wurden ihnen während der letzten vier Stunden ca. 25 ml Ringerlösung / kg KGW und Stunde intravenös zugeführt. Die Zufuhr erfolgte kontinuierlich mittels einer Infusionspumpe über den Venenkatheter.

Da zu diesem Zeitpunkt eine Fixierung oder Sedation des Versuchstieres nicht erwünscht war, wurde ein Verfahren (6) angewendet, bei dem sich das Schwein bei laufender Infusion frei in der Box bewegen kann (Abb. 1).

Abb. 1: Infusionsverfahren nach BAUERFEIND (6)
=====



3.2.2.3 Obstruktion des oberen Harntraktes

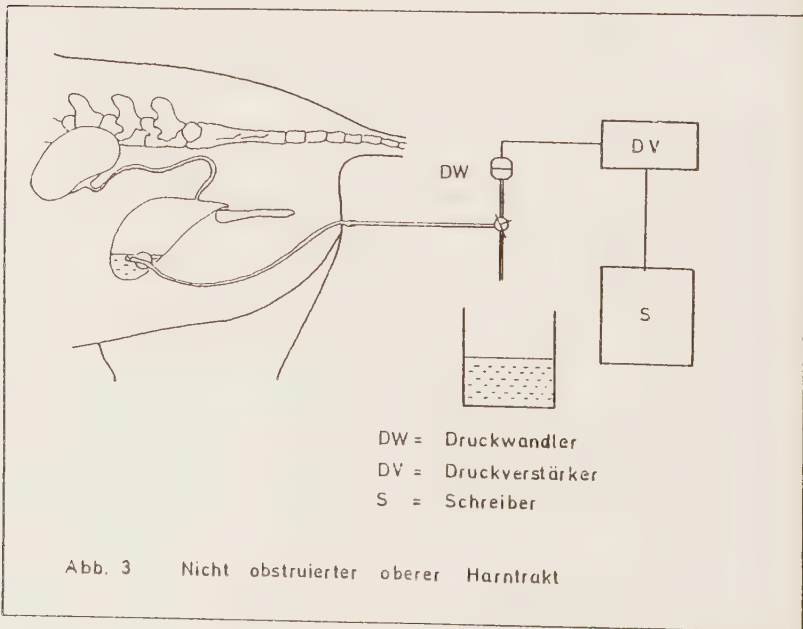
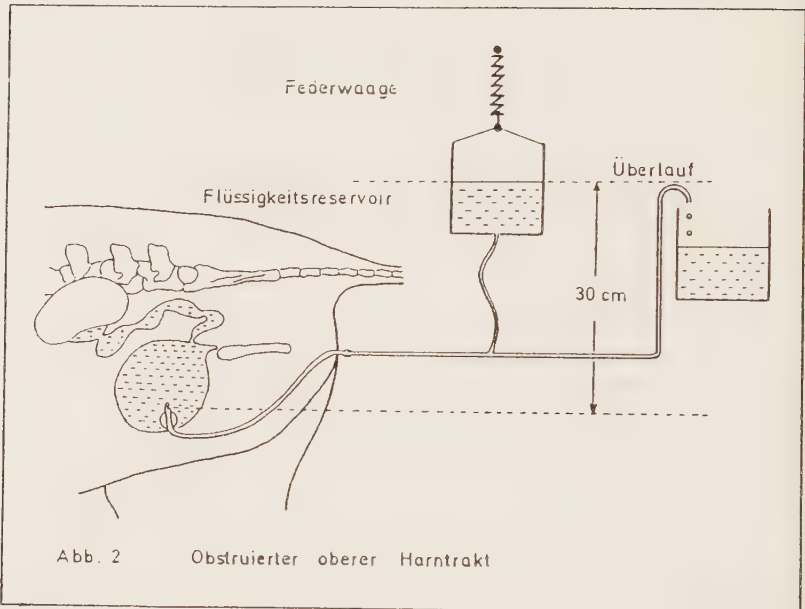
Problemstellung und Versuchsablauf stellten besondere Anforderungen an das experimentelle Modell der OHT-Obstruktion, da die Obstruktion sowohl reproduzierbar als auch reversibel sein sollte. Diese Voraussetzungen konnten durch die konstante Belastung der Blase mit einem Druck von 30 cm H_2O erfüllt werden. Die Blase des anästhesierten Tieres wurde langsam bis auf 30 cm H_2O aufgefüllt und anschließend mit der Versuchsanordnung verbunden. Um den Harnabfluß aus der Blase zu gewährleisten wurde ein mit dem Blasenkatheter verbundenes Überlaufrohr 30 cm über Blasenniveau angebracht. Damit der bei spontanen Blasenkontraktionen

auftretende Flüssigkeitsverlust und der damit verbundene Druckabfall in der Blase sofort ausgeglichen werden konnte, wurde im Nebenschluß ein Flüssigkeitsreservoir installiert. Durch das Aufhängen des Reservoirs an einer Federwaage konnte der Flüssigkeitsspiegel darin konstant auf 30 cm Höhe gehalten werden (Abb. 2).

3.2.2.4 Nichtobstruierter oberer Harntrakt

Während der Versuche am ungestauten OHT konnte der Blaseninhalt ungehindert in ein Sammelgefäß unterhalb des Blasenniveaus abfließen. Der Blasendruck wurde alle 60 s mit Hilfe eines Druckwandlers (Fa. Statham, P 23 IA), der über einen Dreiwegehahn mit dem Blasenkatheter verbunden war, und eines Druckverstärkers (ASG 28, Fa. Schwarzer) 10 s lang gemessen und mittels eines Sechskanalschreibers (Physiograph Varioskript V 822, Fa. Schwarzer) registriert. Der Blasendruck überstieg während dieser Versuche nie 7 cm H₂O und lag somit im physiologischen Bereich (16).

Eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung zeigt Abb. 3.



3.2.2.5 Zeitliche Anordnung des Versuchsprogramms

Jeweils zwei Tiere wurden zwei oder drei Tage nach Anlieferung operiert. Im Anschluß an die einwöchige Einheilungsphase wurde ein Ausscheidungsurogramm angefertigt, um morphologische Besonderheiten der Niere(n) und des OHT ausschließen zu können. Die durch die o. a. Versuchsbedingungen möglichen vier Versuchsanordnungen:

- Dehydration ohne Obstruktion
- Hydration ohne Obstruktion
- Dehydration mit Obstruktion
- Hydration mit Obstruktion

wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen realisiert. Die Reihenfolge der o.a. Versuchsanordnungen wurde randomisiert vorgenommen und war also bei den einzelnen Tieren unterschiedlich. Zwei Tage nach dem letzten Versuch wurden die Schweine - sofern sie keine Restradioaktivität aufwiesen - durch eine Überdosis Pentobarbital schmerzlos getötet und dann sezziert.

Versuche, die wegen Nichtverfügbarkeit von O-J¹²³-Hippuran oder Ausfall der EDV-Anlage nicht durchführbar bzw. nicht auswertbar waren, wurden nicht zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt. Ausschlaggebend waren hierfür neben organisatorischen Problemen vor allem versuchstechnische Gründe: einerseits stand nur eine Anzahl von Stallungen für Tiere mit inkorporiertem radioaktiven Material zu Verfügung, andererseits zeigten die Vorversuche, daß mit längerer Dauer

der Versuchsperiode die Infektionsrate deutlich höher wurde, die Narkoseverträglichkeit abnahm und nicht zuletzt das Alter der Tiere einen Einfluß auf die Ergebnisse gewonnen hätte (103).

Tabelle 5: Übersicht über das Versuchsprogramm
=====

Tag			
Woche	1	2	3
Mo	-	Operation	Urogramm
Di	-	Ein- heilungs- phase	nuklearme- dizinische Untersu- chungen
Mi	-		
Do	Anlieferung		
Fr	Eingewöh-		
Sa	nungsphase		-
So			Sektion

2.3 Anästhesie während der nuklearmedizinischen Untersuchungen

Zur Sedation und Prämedikation erhielten die Schweine eine intramuskuläre Injektion von Azaperon (2 mg/kg KGW, Stresnil^R, Fa. Janssen) und Atropinsulfat (0.02 mg/kg KGW). Die Narkoseeinleitung erfolgte durch intravenöse Injektion von Etomidat-Base (1.2 mg/kg KGW, Hypnomidate^R, Fa. Janssen).

Nach der Intubation der Versuchstiere wurde die Narkose während der Versuchsvorbereitung und des Versuchs selbst mit Etomidat-HCl (Etomidat, Fa. Janssen) weitergeführt.

Wegen der unterschiedlich geplanten Hydrierungen der Tiere kamen Lösungen unterschiedlicher Konzentration zur Anwendung. Bei dehydrierten Schweinen wurde eine hochkonzentrierte Etomidatlösung von 750 mg Etomidat auf 500 ml Infusionslösung verwendet, während hydrierte Tiere Lösungen von 375 mg auf 500 ml erhielten, um eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während des Versuchs sicherzustellen. Als Lösungsmittel wurde ausschließlich 5 % ige Lävuloselösung benutzt.

Die durchschnittlich benötigte Dosis betrug ca. 5.0 mg/kg KGW und Stunde und entspricht damit in etwa der von ERHARDT et al. (34) angegebenen Dosierung.

Dehydrierte Schweine erhielten also während der halbstündigen Meßperiode ca. 2.75 ml/kg KGW Infusionslösung, hydrierte Tiere ca. 5.5 ml/kg KGW.

Eine Zufuhr von Inhalationsnarkotika erfolgte nicht, so daß die Tiere spontan Raumluft atmeten.

3.2.4 Versuchsablauf

Die anästhesierten und intubierten Schweine wurden durch ein Fix-Form-Bett (Fa. Albrecht) in Bauchlage auf einem Untersuchungstisch fixiert und so unter der Gammakamera mit Parallelkollimator platziert, daß Nieren, Harnleiter, Blase sowie Herz, Lunge und Leber von ihr erfaßt wurden. Nachdem die Blase über den implantierten Ballonkatheter mit der jeweiligen Versuchsanordnung verbunden worden war, wurden den Tieren über den Venenkatheter ca. 40 μ -Ci/kg KG J¹²³-Hippuran injiziert.

Während der mit der Injektion beginnenden 30-minütigen Meßperiode registrierte die Gammakamera alle 10 s die radioaktive Verteilung. Szintiphotos mit 1-minütiger Belichtungszeit wurden während der ersten 6 min p.i. 1-minütig, danach in 5-minütigem Abstand angefertigt, insgesamt waren es 11 Aufnahmen.

Sofern im Rahmen der Gesamtstudie kein weiterer Versuch vorgesehen war, wurden die Tiere in ihre Boxen zurückgebracht, nach Einsetzen des Schluckreflexes extubiert und bis zum Erwachen beobachtet. Futter und Flüssigkeit standen den Tieren nach dem Versuch frei zur Verfügung. Die Auswertung des auf Magnetplatten gespeicherten Szintigramms erfolgte mit Hilfe einer EDV-Anlage (PDP-11/40, Fa. Digital) und des Programmsystems Gamma 11 (107). Mit einem Lichtgriffel wurden auf einem lichtempfindlichen Bildschirm die verschiedenen regions-of-interest festgelegt (Abb. 5), über denen die verschiedenen Zeit-Aktivitäts-Verläufe ($A(t)$) gemessen wurden.

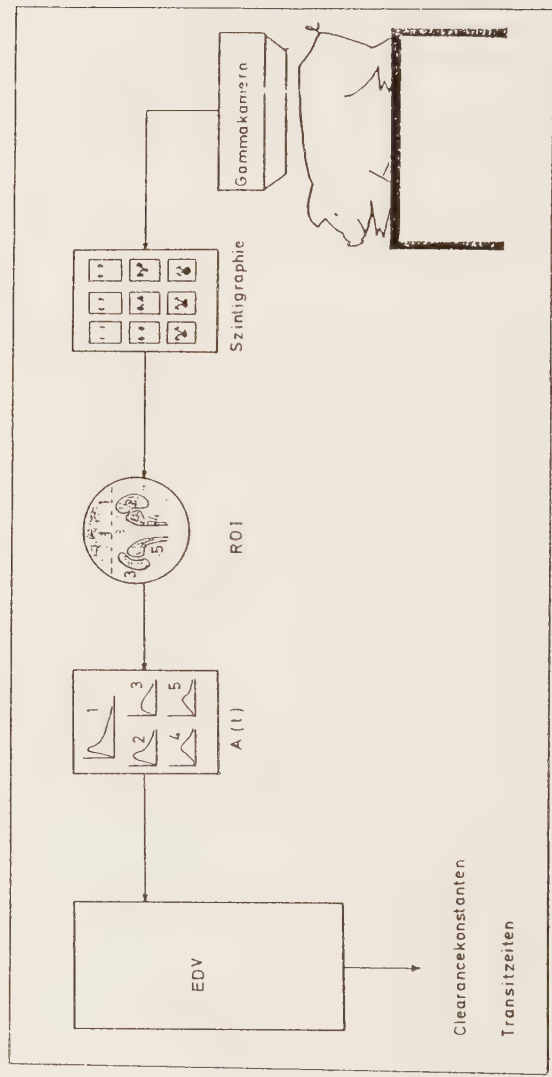
Die EDV-Anlage errechnete aus diesen Zeit-Aktivitäts-Verläufen folgende Parameter:

- minimale parenchymale Transitzeiten ($t_{\min}^P$)
- minimale renale Transitzeiten ($t_{\min}^R$)
- mittlere parenchymale Transitzeiten (t_{mean}^P)
- mittlere renale Transitzeiten (t_{mean}^R)
(Die mittleren Transitzeiten wurden sowohl durch Kompartimentanalyse als auch durch Dekonvolutionsmethode berechnet)
- Clearancekonstanten
- prozentualer Anteil der Einzelnieren an der Gesamtclearance

Aus den beiden letztgenannten Parametern wurden folgende Größen berechnet:

- renale Gesamtclearance OJH - Clearance
- seitengetrennte Clearance
- effektiver renaler Plasmafluß

Abb. 4: Versuchsanordnung und Prinzip der NM-Untersuchung
=====



ROI = Regions-of-interest

- 1 = Herz-Lungen-Kurve
- 2 = rechte Gesamtniere
- 3 = linkes Nierenparenchym

- 4 = rechter Harnleiter
- 5 = linker Harnleiter

$A(t)$ = Zeit-Aktivitäts-Verläufe über den entsprechenden ROI (1-5)

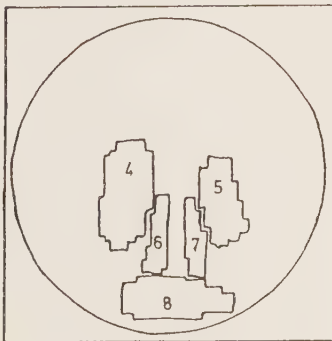
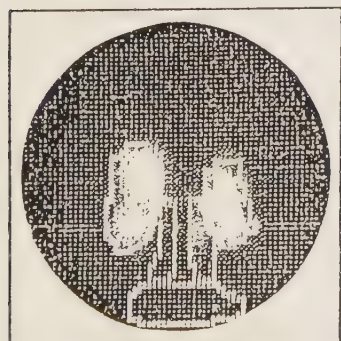
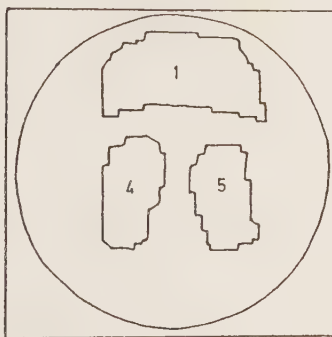
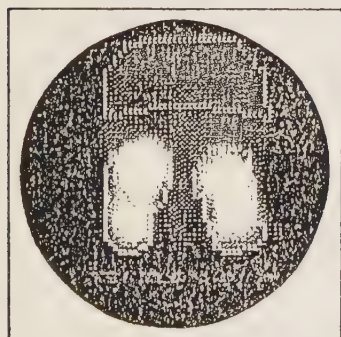
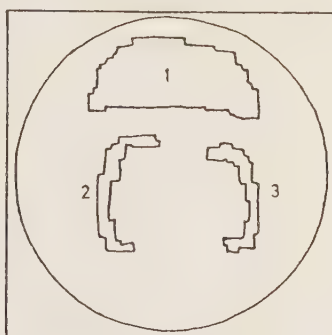
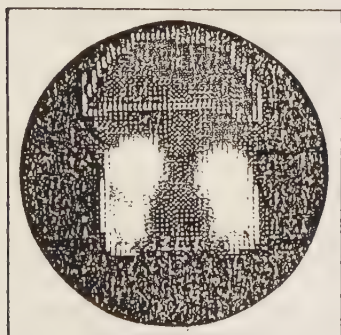
EDV = Elektronische Datenverarbeitung

Abb. 5: Regions of interest (ROI)

=====

- 1 = Herz-Lungen-Kurve
- 2 = linkes Nierenparenchym
- 3 = rechtes Nierenparenchym
- 4 = linke Gesamtniere

- 5 = rechte Gesamtniere
- 6 = linker Harnleiter
- 7 = rechter Harnleiter
- 8 = Blase



3.2.5 Prinzipien der Nephrogrammanalyse

Die Bestimmung der totalen tubulären Clearance, der seitengetrennten Clearance, der minimalen und mittleren parenchymalen bzw. renalen Transitzeiten erfolgte durch Kompartimentanalyse. Die mittleren Transitzeiten wurden zusätzlich durch Dekonvolution ermittelt.

3.2.5.1 Kompartimentanalyse

Die Kompartimentanalyse beruht auf Vorstellungen von DOST (1968), der den Begriff der Pharmakokinetik prägte und die Theorie und mathematische Handhabung von Konzentrationsverläufen im Blut und anderen Kompartimenten beschrieb. Ein Kompartiment ist entsprechend seiner Definition ein hypothetisches Volumen innerhalb des Körpers, dem nicht notwendigerweise ein anatomisches Korrelat zugeordnet sein muß. Der Austausch einer Substanz zwischen verschiedenen Kompartimenten wird durch bestimmte Transferkonstanten charakterisiert, die an Hand von Zeit-Aktivitätsverläufen berechnet werden können. Unter Berücksichtigung der in-vivo-Kinetik von OJH ergibt sich für die Verteilung und Ausscheidung von OJH ein 6-Kompartiment-Modell, wie es von BUTTERMANN et al. (21) beschrieben wurde (Abb. 6). Mittels ROI-Technik werden folgende Zeit-Aktivitätsverläufe gemessen (s.a. Abb. 5):

- Herz-Lungen-Kurve
- Nephrogramm über dem Nierenparenchym links und rechts
- Nephrogramm der Gesamtniere links und rechts
- Harnleiterkurven

Die Herz-Lungen-Kurve erfaßt mehrere Kompartimente, sowohl Teile des Plasmavolumens als auch Teile des erythrozytären und extravasalen Verteilungsraumes, und dient zur Untergrundkorrektur der einzelnen Nephrogramme. Durch Anpassung (Fitting) einer theoretischen Plasmaverschwindekurve an die Summe der untergrundkorrigierten Nephrogramme kann die Clearancekonstante k_1 , die ein Maß für die totale tubuläre Clearance ist, berechnet werden. Die Anpassung der Einzelnephrogramme an diese Plasmaverschwindekurve ermöglicht wiederum die Bestimmung des prozentualen Anteils der Einzelniere an der Clearance und die Ableitung der Transitzeiten. $t_{\min}$ ist als der Zeitpunkt definiert, an dem das erste Radioisotop die entsprechende ROI verläßt (Abb. 7). $t_{\min}^P$ beschreibt die kürzeste Passagezeit des OJH von der A. renalis in das Nierenbeckenkelchsystem, $t_{\min}^R$ die kürzeste Passagezeit von der A. renalis in den Harnleiter, t_{mean}^P bzw. t_{mean}^R die entsprechenden mittleren Passagezeiten.

t_{mean} errechnet sich aus der Konstante k_2 , die ein Maß für den Aktivitätsabfall in der beobachteten ROI ist.

Es gilt folgende Beziehung:

$$t_{\text{mean}} = \frac{1}{k_2}$$

WOLF und KANITZ (197)

3.2.5.2 Dekonvolutionsmethode

Dieses Verfahren ermöglicht es, durch Kurvenglättung (Dekonvolution) des Nephrogramms eine sogenannte Retentionskurve zu berechnen. Diese Retentionskurve kann als das Nephrogramm angesehen werden, das bei einmaliger Bolusinjektion von OJH direkt in die Nierenarterie entstehen würde. Die Ableitung der Transitzeiten wird in Abb. 8 veranschaulicht.

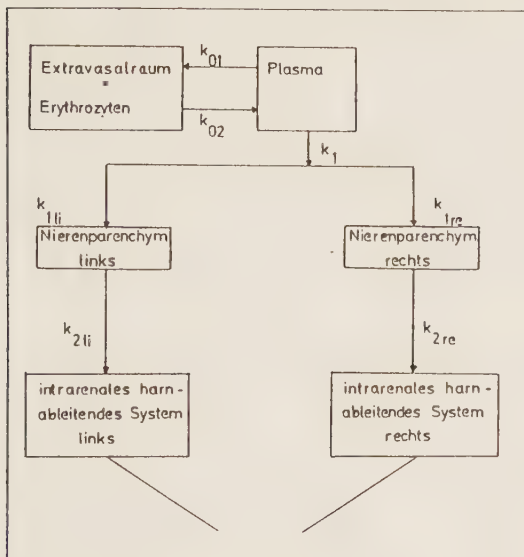
Die formale Ableitung für t_{mean} lautet:

$$t_{\text{mean}} = \frac{\int_0^{\infty} A(t) dt}{A_0}$$

Die unterschiedlichen mathematischen Ableitungen der mittleren Transitzeiten können bei sehr flachem Abfall der Zeit-Aktivitätskurven zu unterschiedlichen Ergebnissen der beiden Methoden führen. So ist die mittels Dekonvolution bestimmte t_{mean} von der Dauer der Meßperiode t abhängig und hat bei einer Untersuchungsdauer von 30 min maximal den Wert 30. Da bei der Kompartimentanalyse t_{mean} dem Kehrwert der Exkretionskonstante k_2 entspricht und diese bei flachem Abfall der ZAK gegen 0 geht, kann hier t_{mean} theoretisch gegen ∞ gehen.

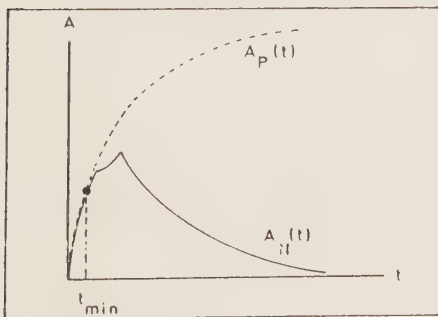
Beide Methoden sind jedoch wesentlich von der exakten Plazierung der ROI abhängig, wobei immer zu bedenken ist, daß die gewählten ROI nicht den theoretischen Kompartimenten entsprechen und daß Aktivitätsverläufe und keine Konzentrationsverschiebungen registriert werden (107).

Abb. 6: 6-Kompartiment-Modell für die Verteilung und
===== Ausscheidung von OJH nach BUTTERMANN et al.(21)



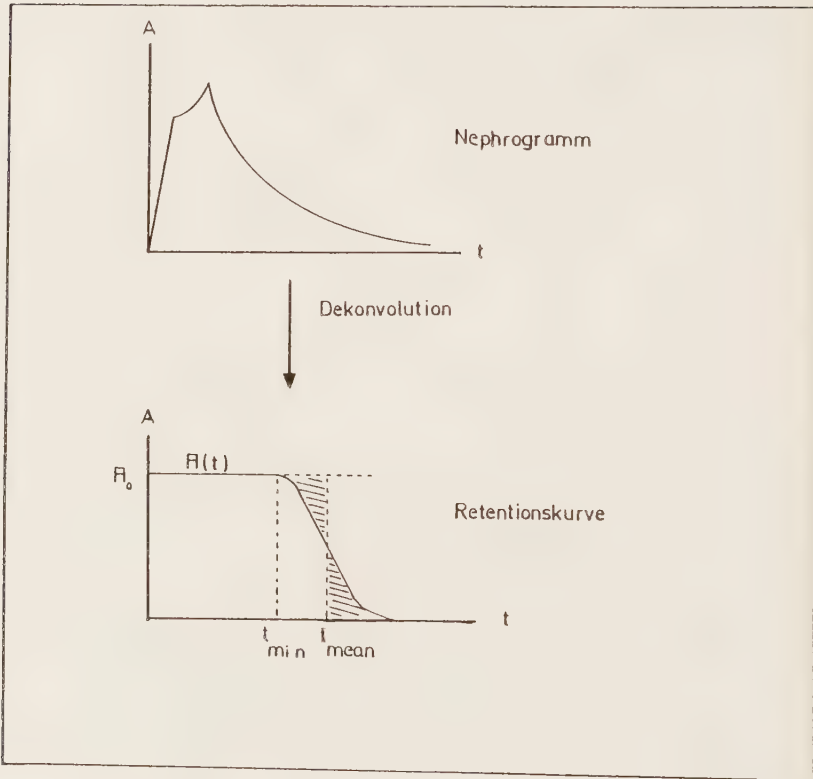
k_x = Transferkonstanten

Abb. 7: Schematische Darstellung der Ableitung der
===== Transitzeiten mittels Kompartimentanalyse



$A_P(t)$ = theoretische Plasmaverschwindekurve
 $A_N(t)$ = Einzelnephrogramm
 A = Aktivität
 t = Zeit
 t_{min} = minimale Transitzeit

Abb. 8: Schematische Darstellung der Ableitung der
===== Transitzeiten mittels Dekonvolution



- A = Aktivität (counts)
 t = Zeit (min)
 H_0 = Aktivität zum Zeitpunkt der theoretischen Bolusinjektion
 t_{min} = minimale Transitzeit
 t_{mean} = mittlere Transitzeit

3.2.6 Berechnung der Clearance

Da das verwendete Rechnerprogramm nicht auf Schweine genormt war, mußte die J^{123} -Hippuranclearance nachträglich anhand der ermittelten Clearancekonstanten berechnet werden. Hierfür wurde bei doppelniebrigen Tieren der gewichtete Mittelwert aus beiden Clearancekonstanten, bei nephrektomierten Tieren die der verbliebenen Niere benutzt. Die Clearance wurde nach der folgenden Formel zur besseren Vergleichbarkeit auf 1.73 m^2 Körperoberfläche errechnet:

$$\text{Clearance} = \text{Clearancekonstante} \times \text{Blutvolumen} \times \frac{1.73}{\text{Oberfläche}}$$

Die seitengetrennte Clearance wurde anhand des vom Rechner ermittelten prozentualen Clearanceanteils der Einzelnieren berechnet.

Das Blutvolumen von Schweinen dieser Gewichtsklasse beträgt nach GRÜN et al. (41) durchschnittlich $8,9 \text{ ml/100 g KGW}$.

Die Körperoberfläche der Tiere wurde nach der Formel von MEEH (1879) berechnet:

$$\text{Oberfläche} = \text{Körpergewicht}^{0,666} \times k$$

Die Konstante k hat beim Schwein den Wert $9.9 (103)$.

Tabelle 6: Blutvolumen und Körperoberfläche
=====

Schwein	Blutvol. (ml)	Oberfl. (m ²)	Schwein	Blutvol. (ml)	Oberfl. (m ²)
D 2	3115	1.059	S 1	2670	0.956
D 3	3293	1.099	S 2	2225	0.846
D 4	2670	0.956	S 3	2403	0.891
D 5	2047	0.801	S 4	2581	0.934
D 6	3026	1.039	S 5	2581	0.934
D 7	2225	0.846	S 6	2136	0.824
D 8	2492	0.913	S 7	3204	1.079
D 9	2314	0.869	S 8	2848	0.998
D 10	2136	0.824	S 9	2670	0.956
			S 10	2848	0.998

3.2.7 Berechnung des effektiven renalen Plasmaflusses (ERPF)

Als effektiver renaler Plasmafluß wird die pro Zeiteinheit durch die exkretorisch tätige Nierenrinde strömende Plasmamenge bezeichnet. Nach allgemeiner Übereinkunft entspricht die renale Clearance von PAH dem ERPF.

Da alle Autoren, die versuchten den ERPF mit markiertem OJH zu bestimmen, deutlich niedrigere Clearancewerte als bei Verwendung von PAH fanden, schlagen HÖR et al. (46) für die Berechnung des ERPF aus

der OJH-Clearance einen Korrekturfaktor vor. Die niedrigeren Clearancewerte von OJH sind zum Großteil auf die niedrigere Extraktionsrate zurückzuführen die etwa nur 80 - 90 % der PAH-Extraktionsrate beträgt. Verschiedene Autoren wiesen auch darauf hin, daß Verunreinigungen der OJH mit freiem radioaktiven Jod zu niedrigeren Ergebnissen der Clearancebestimmung führen können.

Der ERPF errechnet sich bei Verwendung des Korrekturfaktors von HÖR et al. nach folgender Gleichung:

$$\text{ERPF} = \text{renale OJH-Clearance} \times 1.19 \text{ (ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2\text{)}$$

Ergebnisse

Die für die einzelnen Versuchstiere ermittelten Werte sind den jeweils angegebenen Tabellen zu entnehmen. Bei allen Parametern wurden Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (SD) berechnet. Die statistischen Vergleiche wurden mittels des U-Tests nach WILCOXON, MANN und WHITNEY durchgeführt. Vergleiche zwischen den Ergebnissen bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen bzw. zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen werden durch graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen veranschaulicht.

4.1

Renale Gesamtclearance

Die Tabelle 7 zeigt die für die einzelnen Tiere ermittelten Clearancewerte.

Hydrierte Tiere der Gruppe DN wiesen mit 550.7 ± 73.1 ml/min $\times 1.73$ m² eine signifikant ($p < 0.01$) höhere Clearance auf als dehydrierte Tiere mit 306.3 ± 74.4 ml/min $\times 1.73$ m².

Die renale Hippuranclearance hydrierter Tiere der Gruppe SN war ebenfalls signifikant ($p < 0.01$) höher als im dehydrierten Zustand. Die entsprechenden Werte sind 447.3 ± 140.5 ml/min $\times 1.73$ m² bzw. 266.6 ± 74.4 ml/min $\times 1.73$ m² (Abb. 9).

Im Vergleich beider Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.2 Hippuranclearance der Einzelnieren (seitengetrennte Clearance)

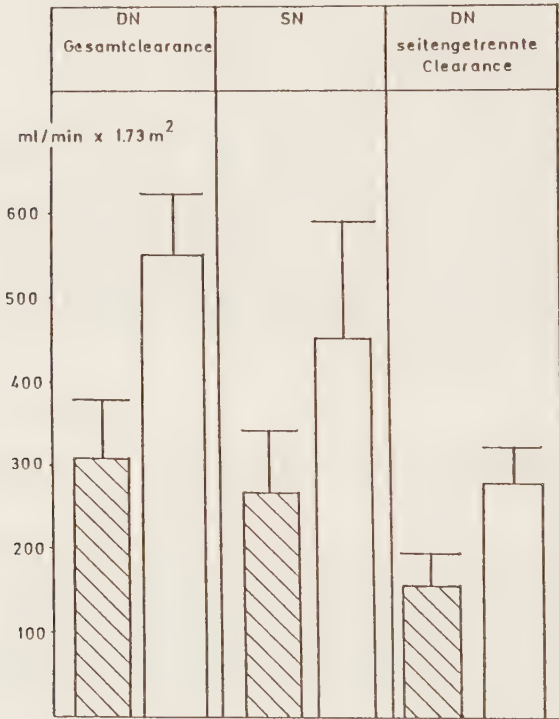
Die seitengetrennten Clearancewerte können ebenfalls Tabelle 7 entnommen werden.

Der Anteil der Einzelnieren an der Gesamtclearance betrug maximal 60 % und minimal 40 %. Der Anteil der funktionsschwächeren Niere lag bei 45.6 ± 3.56 %. Die Clearance der den nephrektomierten Schweinen verbliebenen Niere war signifikant höher als die Einzelnieren-clearance von Tieren mit zwei Nieren. Dies konnte bei dehydrierten Tieren mit $p < 0.01$, bei hydrierten mit $p < 0.002$ gesichert werden.

4.3 Effektiver renaler Plasmafluß

Der effektive renale Plasmafluß betrug bei Tieren mit zwei Nieren bei Hydration 655.6 ± 89 , bei Dehydration 364.6 ± 88.5 . Die entsprechenden Ergebnisse bei Schweinen mit Solitärniere waren 532.8 ± 167.3 bzw. 317.4 ± 89.3 (ml/min $\times$ 1.73 m^2).

Abb. 9: Renale Gesamtclearance und seitenge trennte Clearance



 = Dehydration

 = Hydration

Tabelle 7: Renale Gesamtklearance, seitgetrennte Clearance und prozentualer Anteil der Einzelkieren

D E H Y D R A T I O N

H Y D R A T I O N

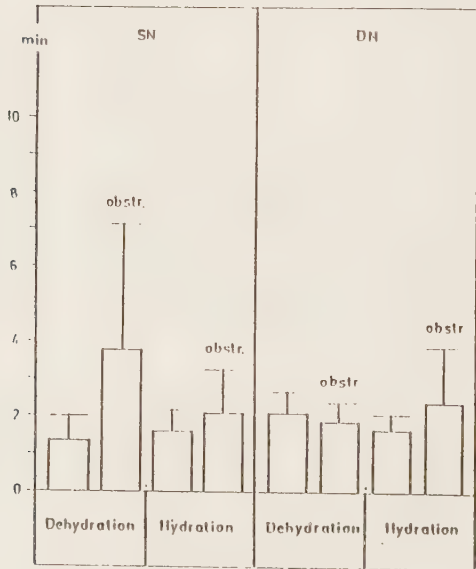
Schwein	renale Hippuran- Clearance (ml/min x 1.73m ²)	seitgetrennte Clearance (ml/min x 1.73m ²)	prozentualer Anteil (%)	renale Hippuran- Clearance (ml/min x 1.73m ²)	seitgetrennte Clearance (ml/min x 1.73m ²)	prozentualer Anteil (%)
D 3 li	-	-	-	243.2	149.9	60
re	-	-	-	97.3	97.3	40
D 4 li	620.5	297.8	48	265.7	111.6	42
re	-	322.7	52	-	154.1	58
D 5 li	504.0	236.9	47	380.2	201.5	53
re	-	267.1	53	-	178.7	47
D 6 li	605.1	302.55	50	408.1	212.1	52
re	-	302.55	50	-	196.0	48
D 7 li	473.2	189.3	40	364.0	196.6	54
re	-	283.9	60	-	167.4	46
D 8 li	-	-	-	240.8	122.8	51
re	-	-	-	-	116.0	49
D 10 li	-	-	-	242.2	118.7	49
re	-	-	-	-	123.5	51
$\bar{x}$ SD	550.7 ± 73.1	275.35 ± 43.5		306.3 ± 74.4	153.15 ± 38.75	
S 1	352.7	e	100	125.6	e	100
S 2	-	e		299.7	e	
S 3	536.8	e		294.0	e	
S 4	702.7	e		334.6	e	
S 5	330.0	e		224.7	e	
S 6	333.0	e		248.3	e	
S 8	-	e		340.0	e	
S 9	507.3	-		-	-	
S 10	370.3	-		-	-	
$\bar{x}$ SD	447.5 ± 140.5			266.6 ± 75		

4.4 Minimale parenchymale Transitzeiten ($t_{\min}^P$)

Signifikante Unterschiede konnten weder zwischen unterschiedlich hydrierten Schweinen noch zwischen den beiden Untersuchungsgruppen festgestellt werden.

Auch zwischen den bei Obstruktion des oberen Harntrakts bzw. fehlender Obstruktion ermittelten Transitzeiten ergab sich kein signifikanter Unterschied (Abb. 10, Tab. 8).

Abb. 10: Minimale parenchymale Transitzeiten
===== obstr. = obstruierter oberer Harntrakt



4.5

Minimale renale Transitzeiten ($t_{\min R}$)

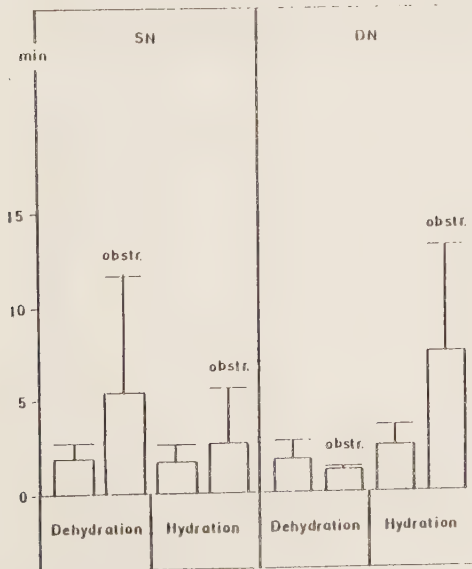
Der Vergleich zwischen Tieren mit obstruiertem und nicht obstruiertem oberem Harntrakt ergab keine signifikanten Unterschiede. Hydrierte Tiere der Gruppe DN wiesen signifikant ($p < 0.01$) höhere $t_{\min R}$ auf als dehydrierte Tiere der gleichen Gruppe unter denselben Bedingungen.

Die unter diesen Bedingungen (Hydratation, Obstruktion) an doppelnierigen Tieren ermittelte Transitzeit war ebenfalls signifikant ($p < 0.05$) höher als die an Tieren der Gruppe SN unter analogen Bedingungen errechnete Transitzeit.

Unter allen anderen Bedingungen konnten keine signifikanten Differenzen beobachtet werden (Abb. 11, Tab. 8).

Abb. 11: Minimale renale Transitzeiten

===== obstr. = obstruierter oberer Harntrakt



4.6 Mittlere parenchymale Transitzeiten (t_{mean}^P)

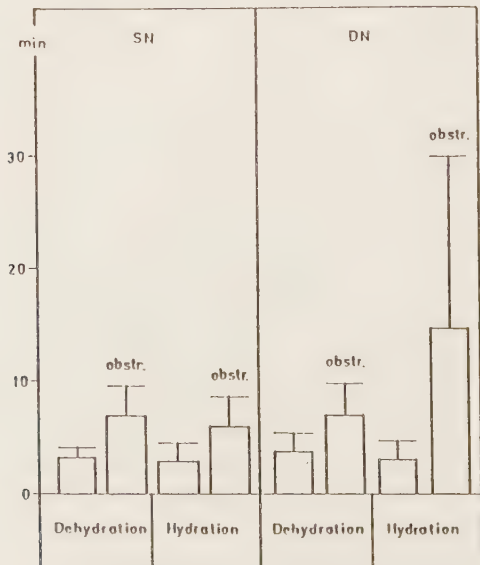
Die mittlere parenchymale Transitzeit wurde sowohl durch Dekonvolution als auch durch Kompartimentanalyse berechnet.

4.6.1 Berechnung durch Kompartimentanalyse

Der Vergleich zwischen den Tieren beider Versuchsgruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Transitzeiten, die bei sonst gleich bleibenden Versuchsbedingungen an unterschiedlich hydrierten Tieren ermittelt wurden, unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant.

Die mittleren parenchymalen Transitzeiten, die bei obstruiertem oberem Harntrakt gemessen wurden, lagen signifikant ($p < 0.002$) höher als bei Tieren ohne Obstruktion des oberen Harntrakts unter sonst gleichen Bedingungen (Abb. 12, Tab. 8).

Abb. 12: Mittlere parenchymale Transitzeiten
 =====
 (Kompartimentanalyse)
 obstr. = obstruierter oberer Harntrakt



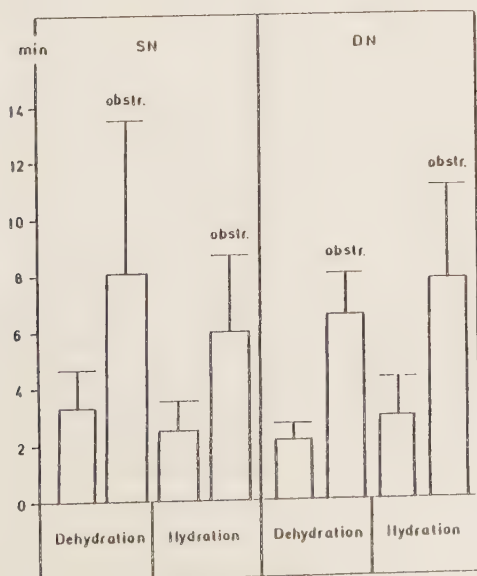
4.6.2 Berechnung durch Dekonvolution

Zwischen den an hydrierten bzw. dehydrierten Schweinen bestimmten Transitzeiten ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Signifikant höhere Werte wurden bei obstruiertem oberem Harntrakt im Vergleich zu ungestautem oberem Harntrakt ermittelt. Dies konnte bei dehydrierten Schweinen der Gruppe SN mit $p < 0.01$, in allen anderen Fällen mit $p < 0.002$ gesichert werden.

Die Tiere der Gruppe SN wiesen bei Dehydration und gestautem oberem Harntrakt eine signifikante Verlängerung der mittleren parenchymalen Transitzeit gegenüber den Tieren der Gruppe DN unter gleichen Bedingungen auf ($p < 0.05$). Unter allen anderen Versuchsbedingungen konnte kein Unterschied festgestellt werden (Abb. 13, Tab. 8).

Abb. 13: Mittlere parenchymale Transitzeiten
 =====
 (Dekonvolutionsmethode)
 obstr. = obstruierter oberer Harntrakt



4.7 Mittlere renale Transitzeiten (t_{mean}^R)

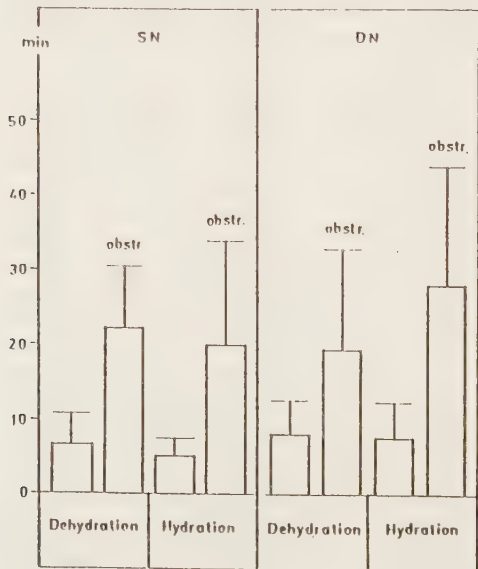
Die mittleren renalen Transitzeiten wurden ebenfalls durch Kompartimentanalyse und Dekonvolution berechnet.

4.7.1 Berechnung durch Kompartimentanalyse

Die Bestimmung der mittleren renalen Transitzeit ergab weder beim Vergleich hydrierter und dehydrierter Tiere, noch beim Vergleich der beiden Versuchsgruppen signifikante Unterschiede.

Bei Obstruktion des oberen Harntrakts wurden signifikant ($p < 0.01$) höhere Werte als bei nicht obstruiertem oberen Harntrakt gemessen. Dies gilt für beide Versuchsgruppen unabhängig vom Hydrationszustand der Tiere (Abb. 14, Tab. 8).

Abb. 14 : Mittlere renale Transitzeiten
 =====
 (Kompartimentanalyse)
 obstr. = obstruierter oberer Harntrakt



4.7.2 Berechnung durch Dekonvolution

Der Vergleich hydrierter und dehydrierter Tiere ergab keinen signifikanten Unterschied.

Bei Vorliegen einer Obstruktion des oberen Harntrakts wurden signifikant höhere Transitzeiten gemessen. Dieser Zusammenhang konnte bei hydrierten Tieren der Gruppe DN mit $p < 0.002$, in allen anderen Fällen mit $p < 0.01$ gesichert werden.

Differenzen zwischen beiden Versuchsgruppen traten nur bei dehydrierten Tieren mit gestautem oberem Harntrakt auf. Unter diesen Bedingungen wiesen die Schweine der Gruppe SN signifikant ($p < 0.05$) höhere Transitzeiten auf. In allen anderen Fällen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Abb. 15, Tab. 8).

Abb. 15: Mittlere renale Transitzeiten

=====

(Dekonvolution)

obstr. = obstruierter oberer Harntrakt

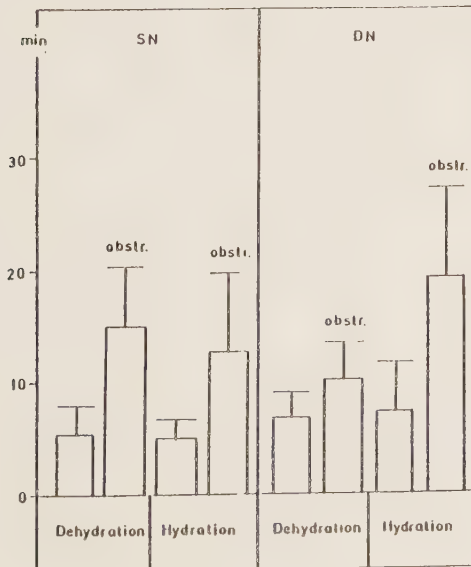


Tabelle 8: Ergebnisse der Transitzeitbestimmung; Mittelwerte und Standardabweichungen in Minuten

ohne Obstruktion					mit Obstruktion					
Parameter	Gruppe	Dehydration		Hydratation		Dehydration		Hydratation		Signifikanz
		n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	
t_{min}^P	SN	7	1.4 ± 0.7	7	1.6 ± 0.6	7	3.8 ± 3.4	9	2.1 ± 1.2	
	DN	14	2.1 ± 0.6	8	1.7 ± 0.4	10	1.9 ± 0.5	8	2.4 ± 1.5	
t_{min}^R	SN	7	1.8 ± 0.9	7	1.6 ± 0.8	7	5.4 ± 6.2	9	2.6 ± 3.0	
	DN	14	1.8 ± 1.0	8	2.5 ± 1.1	10	1.2 ± 0.2	8	7.5 ± 5.7	dd
t_{mean}^P Kompartimenta.	SN	7	3.2 ± 1.1	7	2.8 ± 1.6	7	7.0 ± 2.6	9	5.9 ± 2.6	aa, cc
	DN	14	3.8 ± 1.5	8	2.7 ± 1.6	10	6.9 ± 2.8	8	14.2 ± 15.4	aa, cc
t_{mean}^P Dekonvolution	SN	7	3.3 ± 1.3	7	2.5 ± 0.9	7	8.1 ± 5.5	9	6.0 ± 2.8	aa, cc
	DN	14	4.0 ± 1.7	8	2.9 ± 1.3	10	6.5 ± 1.5	8	7.8 ± 3.3	aa, cc
t_{mean}^R Kompartimenta.	SN	7	6.5 ± 4.3	7	5.0 ± 2.2	7	22.3 ± 8.2	9	20.2 ± 13.9	aa, cc
	DN	14	7.9 ± 4.6	8	7.6 ± 5.0	10	19.2 ± 13.6	8	27.8 ± 16.3	aa, cc
t_{mean}^R Dekonvolution	SN	7	5.4 ± 2.5	7	5.0 ± 1.7	7	14.9 ± 5.4	9	12.7 ± 7.1	aa, cc
	DN	14	6.8 ± 2.3	8	7.4 ± 4.3	10	10.1 ± 3.3	8	19.1 ± 8.1	aa, cc

Legende Tabelle 8:

=====

$t_{\min}^P$ = minimale parenchymale Transitzeit

$t_{\min}^R$ = minimale renale Transitzeit

t_{mean}^P = mittlere parenchymale Transitzeit

t_{mean}^R = mittlere renale Transitzeit

Signifikante Unterschiede zwischen den unter verschiedenen Versuchsbedingungen ermittelten Transitzeiten sind in der Tabelle durch Einzel- ($p < 0.05$) bzw. durch Doppelbuchstaben ($p < 0.01$) gekennzeichnet.

Die verschiedenen Buchstaben bezeichnen im einzelnen signifikante Unterschiede bei folgenden Vergleichen:

a : obstruierter oberer Harntrakt vs. nicht obstruierter oberer Harntrakt dehydrierter Tiere

b : dehydrierte Tiere vs. hydrierte Tiere, ungestauter oberer Harntrakt

c : obstruierter oberer Harntrakt vs. nicht obstruierter oberer Harntrakt, hydrierte Tiere

d : dehydrierte vs. hydrierte Tiere, gestauter oberer Harntrakt

e : Gruppe SN vs. Gruppe DN

SN : Schweine mit Solitärniere

DN : Schweine mit zwei Nieren

Wie bereits in der Literaturübersicht angesprochen, bereitet die Erzeugung einer partiellen Obstruktion des OHT im Tierversuch große Schwierigkeiten.

Bis auf eine Ausnahme sind die durch die in der Literatur beschriebenen Methoden produzierten Abflußwiderstände weder quantitativ zu erfassen noch reproduzierbar.

DOPPELFELD und WEISSBACH (31) konnten mit ihrem tierexperimentellen Modell zwar die beiden oben genannten Voraussetzungen erfüllen, allerdings muß bei jedem operativen Eingriff am Harnleiter damit gerechnet werden, daß es zu erheblichen Störungen der Harnleiterperistaltik kommt. Postoperativ können häufig Abbruch oder sogar Umkehr der Harnleiterperistaltik auftreten. Zum Teil werden diese Störungen bereits bei der Harnleiterkatheterisierung beobachtet (2, 3, 10, 23, 24, 96, 98).

Durch die konstante Belastung der Blase mit einem Druck von 30 cm H₂O wurde der Abflußwiderstand an den ureterovesikalen Übergang verlegt. So konnte, aufbauend auf dem DOPPELFELDschen Modell, der OHT völlig geschont werden.

Das eigene tierexperimentelle Modell erfüllt damit die Voraussetzungen der Reproduzierbarkeit, ohne die OHT-Peristaltik zu stören.

5.2 Anästhesie

Während der Vorversuche zeigte sich, daß eine Sedation der Tiere für die Durchführung der Versuche nicht ausreichte, da insbesondere die nuklearmedizinischen Verfahren eine absolut ruhige Lagerung des Tieres voraussetzen. Zudem traten unter Sedation häufig spontane Blasenkontraktionen auf. Aus diesen Gründen war eine Allgemeinnarkose unumgänglich, wobei die Narkose neben einer guten Steuerbarkeit auch eine hohe Verträglichkeit aufweisen sollte.

Etomidat^R zeigte sich in den Vorversuchen allen anderen bei Schweinen üblichen Narkotika überlegen. Für seine Verwendung sprachen neben den eigenen Versuchen auch vor allem die bisher vorliegenden Berichte über die Narkose mit Etomidat an Läuferschweinen (34, 78). Zudem fand sich weder bei oben genannten Autoren noch bei TARNOW et al. (92), die Versuche mit Hunden durchführten, ein Hinweis auf eine wesentliche Nierenfunktionseinschränkung durch die Etomidatnarkose.

Bei Verwendung von Etomidat traten auch bei durchschnittlich dreieinhalb-stündiger Narkosedauer an vier aufeinanderfolgenden Tagen keine gravierenden Störungen im Allgemeinbefinden der Versuchstiere auf.

5.3 Diskussion der Ergebnisse der Clearancebestimmung

Der signifikante Unterschied zwischen der Clearance hydrierter und nicht hydrierter (dehydrierter) Schweine ist vermutlich auf die ausgiebige parenterale Flüssigkeitszufuhr bei hydrierten Tieren zurückzuführen.

Es ist anzunehmen, daß dadurch eine Vergrößerung des intravasalen Volumens bewirkt wird und diese eine gesteigerte Nierendurchblutung zur Folge hat.

Hingegen erscheint es unwahrscheinlich, daß der achtstündige Flüssigkeitsentzug bei "dehydrierten" Schweinen bereits eine Reduktion der Clearance bzw. Nierendurchblutung hervorruft, da die Dauer des Flüssigkeitsentzugs durchaus im physiologischen Bereich liegt.

Die Clearance hydrierter Tiere wäre vermutlich sogar noch höher anzusetzen, da das Blutvolumen bzw. das intravasale Volumen als Faktor in die Clearanceberechnung eingeht. Da eine zuverlässige Bestimmung dieser Größe nicht möglich war, wurde für die Berechnung das in Tabelle 6 angegebene Blutvolumen verwendet.

Von Interesse ist auch die aus dem Vergleich der seitentgetrennten Clearances ersichtliche Funktionssteigerung der Solitärnieren, die bei dehydrierten Tieren 74 %, bei hydrierten Tieren 62 % im Vergleich zur Einzelniere clearance doppelnieriger Schweine betrug. Entsprechende Berichte liegen von verschiedenen Autoren vor (45, 70).

Der prozentuale Anteil der Einzelniere liegt bei doppelnierigen Schweinen mit minimal 40 % und maximal 60 % im physiologischen Bereich, wenn die aus der Humanmedizin bekannten Normen zugrundegelegt werden.

5.4 Vergleich des ermittelten ERPF mit Ergebnissen anderer Autoren

Aus verschiedenen Gründen kann nur ein Teil der eigenen Ergebnisse mit denen der anderen Autoren verglichen werden.

So können die ERPF-Raten der Tiere mit Solitärnieren nicht zum Vergleich herangezogen werden, da alle anderen Autoren Schweine mit zwei Nieren als Versuchstiere benutzten.

Die Ergebnisse bei dehydrierten Tieren sind ebenfalls nicht vergleichbar, da bei allen anderen Verfahren, MERCER et al. (63) ausgenommen, Dauerinfusionen notwendig waren. Aus oben genannten Gründen sind lediglich die an hydrierten Tieren der Gruppe DN ermittelten ERPF-Werte zum Vergleich heranzuziehen.

Die geringe Anzahl der eigenen Meßergebnisse unter den oben angeführten Bedingungen erlaubt unter statistischen Gesichtspunkten allerdings nur eine begrenzte Aussage über die tatsächliche Größe des ERPF, da die individuelle Streuung sehr groß sein kann (11, 103).

Andererseits zeigt die weitgehende Übereinstimmung mit den Werten von Tieren mit Solitärnieren, daß sich der effektive renale Plasmafluß in der angegebenen Größenordnung bewegt.

Die eigenen Ergebnisse korrelieren gut mit denen von NIELSEN (68), KETZ (50) und VOGELGESANG (103) er-

mittelten Werten und liegen wie diese deutlich über den von GYRD-HANSEN (43, 44) angegebenen ERPF-Raten. Höhere Werte wurden nur von MUNSICK et al. (65) und MERCER et al. (63) gemessen.

Die von MERCER et al. (63) angewendete Technik der Clearancebestimmung durch Analyse der Plasmaver-schwindekurve hat den Nachteil, daß sie auch extra-renale Eliminationsprozesse mit einschließt. Wenn auch bisher bei keiner Spezies eine extrarenale Elimination von OJH in nennenswertem Umfang nachgewiesen werden konnte, so sind doch die Ergebnisse von MERCER und Mitarbeiter (63) bis zum Vorliegen entsprechender Untersuchungen am Schwein mit Skepsis zu betrachten.

Eine Einschränkung der Nierenfunktion durch die All-gemeinnarkose, wie sie VOGELGESANG (103) erwägt, scheint zumindest bei der Verwendung von Etomidat nicht in größerem Umfang aufzutreten. Dies stimmt mit den Befunden von TARNOW et al. (92), die diese bei Hunden erhoben, überein.

Tabelle 9: Effektiver renaler Plasmafluß
===== Eigene Ergebnisse im Vergleich mit
denen anderer Autoren

Autor	ERPF (ml/min x 1.73 m ²)
MUNSICK et al. (1958)(65)	971 ± 10
KETZ (1960)(50)	512 ± 93
NIELSEN (1968)(68)	653 ± 129
GYRD-HANSEN (1968)(43)	345
GYRD-HANSEN (1970)(44)	497
VOGELGESANG (1974)(103)	628 ± 265
MERCER et al. (1979)(63)	980 ± 159
Eigene Ergebnisse *	655 ± 89

* = hydrierte Tiere der Gruppe DN

5.5 Diskussion der Ergebnisse der Bestimmung der minimalen parenchymalen Transitzeiten

Die ermittelten Ergebnisse zeigen auch unter verschiedenen Versuchsbedingungen keine signifikanten Unterschiede. Es kann daher ausgeschlossen werden, daß die minimale parenchymale Transitzeit durch den Hydrationszustand der Schweine, die Anzahl der Nieren oder durch die Obstruktion des oberen Harntraktes beeinflußt wird.

Eine Verwendung der minimalen parenchymalen Transitzeit für die Differenzierung zwischen obstruiertem und nicht obstruiertem oberen Harntrakt ist folglich nicht möglich.

5.6 Diskussion der Ergebnisse der Bestimmung der minimalen renalen Transitzeiten

Die bei der Gruppe DN bei obstruiertem oberen Harntrakt ermittelten minimalen renalen Transitzeiten zeigen signifikante ($p < 0.05$) Unterschiede zwischen hydrierten und dehydrierten Tieren.

Die höheren Werte bei hydrierten Schweinen sind jedoch nicht durch die höhere Harnflußrate bei Hydratation zu erklären, da diese den Transport von OJH aus dem Nierenbecken in den Harnleiter beschleunigen würde, woraus folglich eine Verkürzung der minimalen renalen Transitzeit resultieren müßte.

Zwei Tiere wiesen allerdings eine signifikante Bakteriurie (Keimzahl 10^5 /ml) bei der entsprechenden Untersuchung auf, was zu einer Beeinträchtigung des Harntransports führen kann (97).

Eine Beeinträchtigung der Nierenbeckenperistaltik führt aber zur Verlängerung der Passagezeit des OJH. Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß bei Vernachlässigung der fraglichen Werte kein signifikanter Unterschied zwischen hydrierten und dehydrierten Tieren nachgewiesen werden kann und also auch bei den Ergebnissen der Bestimmung der minimalen renalen Transitzeit ein Einfluß des Hydrationszustandes ausgeschlossen werden kann. Werden die oben genannten Werte nicht berücksichtigt, kann auch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchstiergruppen festgestellt werden.

Da die Obstruktion des oberen Harntraktes keinen Einfluß auf die Ergebnisse ausübte, ist auch die minimale renale Transitzeit nicht als geeigneter Parameter zur Diagnose einer Obstruktion des oberen Harntraktes anzusehen.

5.7 Diskussion der Ergebnisse der Bestimmung der mittleren parenchymalen Transitzeiten

Die Ergebnisse der Kompartimentanalyse zeigen, daß Hydrationszustand und Anzahl der Nieren keinen Einfluß auf die mittlere parenchymale Transitzeit ausüben.

Das Vorliegen einer Obstruktion bewirkte jedoch eine signifikante ($p < 0.002$) Verlängerung der mittleren parenchymalen Transitzeiten um 119 % (Dehydration) bzw. 111 % (Hydratation) bei der Versuchsgruppe SN.

Die Gruppe DN wies bei Obstruktion um 82 % (Dehydration) bzw. 426 % (Hydratation) verlängerte Transitzeiten auf.

Die Ergebnisse der Dekonvolutionsmethode decken sich weitgehend mit denen der Kompartimentanalyse.

So konnte ebenfalls kein Einfluß des Hydrationszustandes auf die mittlere parenchymale Transitzeit nachgewiesen werden.

Die bei den beiden Versuchsgruppen ermittelten Ergebnisse unterschieden sich in einem Fall signifikant ($p < 0.05$).

Dehydrierte Tiere der Gruppe SN wiesen bei Obstruktion des oberen Harntraktes um 25 % längere Transitzeiten gegenüber der Gruppe DN auf. Möglicherweise ist dies auf eine kompensatorische Hypertrophie der den Schweinen der Gruppe SN verbliebenen Niere zurückzuführen.

In der Literatur sind die kompensatorischen morphologischen und funktionellen Veränderungen der kontralateralen Niere nach einseitiger Nephrektomie ausführlich beschrieben (13, 45, 70).

Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die von HAYSLETT et al. (45) an Rattennieren erhobenen Befunde. Demnach kommt es bei kompensatorischer

torischer Hypertrophie der Niere nicht nur zu einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate, sondern auch zu einem deutlichen Volumen- und vor allem Längenzuwachs im Bereich der Tubuli. Dieser Längenzuwachs beträgt im proximalen Tubulusanteil 35 %, im distalen Anteil bis zu 19 %.

Darüberhinaus beobachteten HAYSLETT und Mitarbeiter eine Verlängerung der Passagezeit von Flüssigkeit im distalen Tubulus um ca. 74 %, was die längeren Transitzeiten von OJH bei obstruierten Solitärnieren bei Dehydration erklären könnte.

Von größerer Bedeutung ist jedoch, daß auch bei der Berechnung der mittleren parenchymalen Transitzeiten mittels Dekonvolutionsmethode die Obstruktion des oberen Harntraktes eine signifikante Verlängerung dieser Transitzeit bewirkte. Bei der Gruppe SN verlängerte sich die mittlere parenchymale Transitzeit um 145 % (Dehydration) bzw. 140 % (Hydratation), bei der Gruppe DN um 63 % (Dehydration) bzw. 169 % (Hydratation).

Die Ergebnisse beider Methoden bestätigen somit die Theorie BRITTONs (14), daß die Differenzierung von obstruktiv bedingter und nicht obstruktiver OHT-Dilatation an Hand der mittleren parenchymalen Transitzeiten möglich sein müßte. Eine Dilatation des OHT konnte bei den Versuchstieren durch verschiedene Untersuchungen (Ausscheidungsurogramm, Szintigraphie, Sektion) ausgeschlossen werden. Allerdings gelten die von BRITTON (14) angeführten pathophysiologischen Zusammenhänge auch für den nicht dilatierten OHT, wonach im proximalen Tubulus neben einer aktiven auch

eine passive Rückresorption von NaCl und Wasser stattfindet, die bei obstruktionsbedingter Druckerhöhung im Tubulus gesteigert ist und zusammen mit der ebenfalls obstruktionsbedingten Reduktion der glomerulären Filtrationsrate eine Verlängerung der Passagezeit nicht resorbierbarer Substanzen bewirkt.

Die eigenen Untersuchungen zeigen also, daß im tierexperimentellen Modell eine Differenzierung zwischen obstruiertem und nicht obstruiertem oberem Harntrakt anhand der Bestimmung der mittleren parenchymalen Transitzeit möglich ist.

5.8 Diskussion der Ergebnisse der Bestimmung der mittleren renalen Transitzeiten

Die Ergebnisse der Kompartimentanalyse gaben keinen Hinweis auf die Beeinflussung der mittleren renalen Transitzeit durch den Hydrationszustand bzw. die Anzahl der Nieren.

Eine signifikante Verlängerung ($p < 0.01$) der mittleren renalen Transitzeit trat bei den Untersuchungen am obstruierten oberen Harntrakt auf.

Die Versuchsgruppe SN wies bei Obstruktion eine um 243 % (Dehydration) bzw. 304 % (Hydratation) verlängerte Transitzeit auf. Die bei Tieren der Gruppe DN gemessenen Transitzeiten lagen unter diesen Bedingungen um 143 % (Dehydration) bzw. 265 % (Hydratation) höher als bei nicht obstruiertem oberem Harntrakt.

Die Ergebnisse der Dekonvolutionsmethode weichen in einem Fall von den Resultaten der Kompartimentanalyse ab. Während auch hier ein Einfluß des Hydrationszustandes auf die mittlere renale Transitzeit ausgeschlossen werden konnte, zeigte sich im Vergleich der beiden Versuchsgruppen in einem Fall eine signifikante Differenz.

Die Versuchsgruppe SN wies bei Dehydration und obstruiertem OHT höhere Transitzeiten auf als die Gruppe DN unter gleichen Versuchsbedingungen (e).

Diese auch bei der mittleren parenchymalen Transitzeit auftretende Differenz könnte ebenfalls auf die kompensatorischen Veränderungen bei Solitärnieren zurückgeführt werden (s.a. 5.7). Als zusätzlicher Faktor könnte eine verlängerte Durchmischungsphase der radioaktiven Substanz im vergleichsweise voluminöseren oberen Harntrakt von Solitärnieren wirksam werden.

Signifikante Verlängerungen der mittleren renalen Transitzeit ergaben sich auch bei der Berechnung mittels Dekonvolutionsmethode bei Vorliegen einer Obstruktion.

Für die Gruppe SN wurden bei Obstruktion des oberen Harntrakts um 146 % (Dehydration) bzw. 154 % (Hydratation) höhere Transitzeiten ermittelt, bei der Gruppe DN verlängerte sich die mittlere renale Transitzeit um 48 % (Dehydration) bzw. 158 % (Hydratation).

Neben den bereits genannten pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer Verlängerung der mittleren

parenchymalen Transitzeit führen, kann für die Verlängerung der mittleren renalen Transitzeit zusätzlich der verzögerte Abfluß des Harns aus dem intrarenalen harnableitenden System und dem Nierenbecken verantwortlich gemacht werden.

Also ist auch anhand der mittleren renalen Transitzeiten eine Differenzierung zwischen obstruiertem und nicht obstruiertem oberem Harntrakt im tierexperimentellen Modell möglich.

5.9 Diskussion der Ergebnisse von Kompartimentanalyse und Dekonvolutionsmethode

Die Verwendung zweier voneinander unabhängigen rechnerischen Verfahren bei der Bestimmung der mittleren Transitzeiten wurde durchgeführt, um die Ergebnisse beider Methoden gegenseitig zu kontrollieren, bzw. um festzustellen, inwieweit sie miteinander korrelieren.

Ein direkter Vergleich der im Einzelfall ermittelten Transitzeiten war allerdings nicht sinnvoll, da die unterschiedliche mathematische Ableitung der mittleren Transitzeiten bei den beiden Verfahren hier theoretisch zu deutlichen Diskrepanzen führen könnte (s. 3.2).

Eine Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von Kompartimentanalyse und Dekonvolutionsmethode kann insofern bestätigt werden, als das Vorliegen einer Ob-

struktion bei beiden Verfahren signifikante Verlängerungen der mittleren Transitzeiten bewirkte.

Hierbei ist festzustellen, daß die Kompartimentanalyse im Mittel prozentual höhere Transitzeitenverlängerungen ergab als die Dekonvolutionsmethode (s. 5.7 u. 5.8), was auf die oben erwähnte unterschiedliche mathematische Ableitung zurückzuführen sein dürfte.

Andererseits ergaben sich bei Verwendung der Dekonvolutionsmethode Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen, die bei der Kompartimentanalyse nicht auftraten. Hieraus jedoch eine höhere Spezifität der Dekonvolutionsmethode abzuleiten, ist aufgrund der Tatsache, daß diese Unterschiede nur bei einer bestimmten Versuchsanordnung auftraten und wegen der relativ geringen Versuchsanzahl nicht gerechtfertigt.

Eine Differenzierung zwischen Obstruktion und Nicht-Obstruktion könnte in der Praxis eventuell leichter mittels der Kompartimentanalyse möglich sein, da sie unter allen Versuchsbedingungen prozentual höhere Transitzeitenverlängerungen ergibt als die Dekonvolutionsmethode.

5.10 Diagnostische Aussagekraft minimaler und mittlerer Transitzeiten

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse sind minimale Transitzeiten als ungeeignet anzusehen, um zwischen obstruiertem und nicht obstruiertem Harntrakt zu differenzieren. Gleiches gilt unter klinischen Ge-

sichtspunkten für die mittlere renale Transitzeit, auch wenn im tierexperimentellen Modell eine Obstruktion des OHT zu signifikant höheren Werten führte.

In der Regel ruft eine Obstruktion des Harntrakts eine Dilatation des Hohlsystems hervor, bzw. lenkt dieser Befund erst den Verdacht auf eine obstruktionsbedingte Abflußstörung. Bei chronisch dilatiertem Nierenbecken ist nach Aussage mehrerer Autoren die mittlere renale Transitzeit auch bei nicht obstruktiver Genese und Dilatation verlängert (55, 74). Hierfür wird die Anreicherung der radioaktiven Substanz im voluminösen Hohlsystem verantwortlich gemacht.

Dieser sogenannte "mixing-chamber-effect" bewirkt einen flacheren Abfall der Zeit-Aktivitätskurve über der Gesamtniere und somit eine Verlängerung der mittleren renalen Transitzeit. Ein weiterer Grund für eine Verlängerung der mittleren renalen Transitzeit kann nach den eigenen Ergebnissen die Einschränkung der OHT-Peristaltik durch eine Harnwegsinfektion sein, wie sie aber häufig bei Patienten mit chronischer Dilatation des OHT auftritt.

Da aus der Humanmedizin bisher nur Normwerte für renale Transitzeiten vorliegen, sollen sie kurz in tabellarischer Form den beim Schwein ermittelten Werten gegenübergestellt werden.

Tabelle 10: Effektiver renaler Plasmafluß und
===== renale Transitzeiten im Vergleich
von Mensch und Schwein

	ERPF (ml/min x 1.73m ²)	t _{min} ^R (min)	t _{mean} ^R (min)
Mensch	654 ± 163 ***	1.8 ± 1.2 *	2.5 ± 0.7 *
Schwein	655 ± 89 **	2.5 ± 1.1 **	7.6 ± 5.0 **

* : nach WOLF und KANITZ (107)

** : Gruppe DN, hydrierte Schweine,
Kompartimentanalyse

*** : nach SMITH (88)

Von hinreichender diagnostischer Verwertbarkeit scheitert daher nur die mittlere parenchymale Transitzeit zu sein. Allerdings erlaubt die alleinige Bestimmung der mittleren parenchymalen Transitzeit noch keine Diagnose, da eine Verlängerung dieser Transitzeit auch bei Nierenarterienstenosen oder ausgeprägten Nephritiden auftritt. Erkrankungen solcher Art sind daher durch andere Methoden differentialdiagnostisch auszuschließen.

Die diagnostische Anwendung der Transitzeitbestimmung in der Praxis setzt voraus, daß physiologische Normwerte für diese Parameter vorhanden sind. Auch wenn wegen der geringen Zahl der Untersuchungen und der niedrigen statistischen Signifikanz keine definitive Aussage möglich ist, kann nicht ausgeschlossen werden, daß unterschiedliche Normen für Solitärnieren erstellt werden müßten, bzw. die Dicke des Nierenparenchyms berücksichtigt werden muß.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Transitzeitbestimmung zumindest ein zuverlässiges Verfahren für den Ausschluß einer Obstruktion darstellt, das in Zukunft an Bedeutung in der urologischen Diagnose gewinnen wird, da es zudem als nicht invasives nuklearmedizinisches Verfahren eine weitgehende Schonung des Patienten ermöglicht.

Zusammenfassung

Es wird ein Tiermodell beschrieben, das eine definierte reversible Obstruktion des oberen Harntraktes ermöglicht und somit zur Überprüfung von Verfahren zur Differentialdiagnose des dilatierten oberen Harntrakts geeignet ist.

An 19 anästhetisierten Läufer Schweinen wurde die Standard-Serien-Sequenz-Nieren-Szintigraphie mit ortho-J¹²³-Hippuran durchgeführt.

Mittels Kompartimentanalyse wurden im einzelnen folgende Parameter bestimmt:

1. minimale parenchymale Transitzeiten
2. minimale renale Transitzeiten
3. mittlere parenchymale Transitzeiten
4. mittlere renale Transitzeiten
5. renale Gesamtclearance
6. seitengetrennte Clearance
7. effektiver renaler Plasmafluß

Die mittleren Transitzeiten wurden zusätzlich durch Dekonvolution errechnet.

Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen unterteilt:

- SN: 10 Tiere mit Solitärnieren
DN: 9 Tiere mit zwei Nieren

Renale und parenchymale Transitzeiten wurden an hydrierten und dehydrierten Tieren bei obstruiertem und nicht obstruiertem oberen Harntrakt bestimmt.

Clearances und effektiver renaler Plasmafluß wurden bei hydrierten und dehydrierten Schweinen bei ungestautem oberem Harntrakt ermittelt.

Die Ergebnisse der Clearancebestimmung zeigen signifikant höhere Clearancewerte bei hydrierten Tieren.

Bei Solitärnieren wurde ein signifikanter Anstieg der Clearance gegenüber der Einzelnierenclearance der Gruppe DN festgestellt.

Minimale parenchymale und renale Transitzeiten zeigten keinen signifikanten Unterschied unter allen Bedingungen.

Die Obstruktion des oberen Harntrakts verursachte eine signifikante Verlängerung der mittleren parenchymalen und renalen Transitzeiten; eine Abhängigkeit von der Hydrierung der Schweine bestand nicht.

Die Versuchsgruppe SN wies bei der Berechnung durch Dekonvolution in je einem Fall bei den mittleren parenchymalen und renalen Transitzeiten signifikant höhere Werte auf.

Die Verwertbarkeit von Transitzeiten bei der Diagnose einer Obstruktion des oberen Harntrakts sowie die auftretenden Unterschiede bei der renalen Gesamtclearance und der seitengetrennten Clearance werden diskutiert. Der effektive renale Plasmafluß wird mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

In unseren Versuchen war die Differenzierung zwischen obstruiertem und nicht obstruiertem oberem Harntrakt

anhand der mittleren parenchymalen Transitzeiten möglich.

Die Bestimmung der mittleren parenchymalen Transitzeiten könnte sich als ein zuverlässiges Verfahren zur Diagnose einer Obstruktion des oberen Harntrakts erweisen.

Summary

Incomplete upper urinary tract obstruction and its influence on parenchymal and renal transit times of o - I 123 - hippurate - an experimental model using pigs.

This thesis describes an animal model allowing a defined reversible obstruction of upper urinary tract, which therefore is suitable for evaluation of methods used in differential diagnosis of upper urinary tract obstruction.

Isotope renography using (123 I) sodium iodohippurate was applied to 19 anaesthetized pigs.

Determinations by compartment analysis were made of:

1. minimal parenchymal transit times
2. minimal renal transit times
3. mean parenchymal transit times
4. mean renal transit times
5. total renal clearance
6. single kidney clearance
7. effective renal plasma flow.

Furthermore, mean transit times were calculated by deconvolution method.

Pigs were divided into two groups:

SN: 10 pigs with solitary kidneys
DN: 9 pigs with two kidneys.

Parenchymal and renal transit times were determined for pigs under different states of hydration with obstructed and non-obstructed upper urinary tract.

Clearances and effective renal plasma flow were defined in hydrated and dehydrated pigs with non-obstructed upper urinary tract.

The results show significantly higher clearances in hydrated pigs.

Solitary kidneys show remarkable increase of clearance when compared with single kidney clearance of group DN.

Minimal parenchymal and renal transit times showed no significant difference in all cases.

Obstruction of upper urinary tract caused significant prolongation of mean parenchymal and renal transit times.

There was no correlation between mean transit times and the pigs' state of hydration.

When using deconvolution method, group SN showed significantly longer mean parenchymal and renal transit times in one case each.

Diagnostic value of transit times concerning detection of upper urinary tract obstruction and differences in total and single kidney clearance are discussed in this thesis.

Effective renal plasma flow is compared with the results of other authors.

This model allowed differentiation between obstructed and non-obstructed upper urinary tract by mean parenchymal transit times.

Estimation of mean parenchymal transit times might prove a reliable method for assessing upper urinary tract obstruction.

8. Literaturverzeichnis

1. ABBRECHT, P.H., MALVIN, R.L.:
Flow rate of urine as a determinant of renal
countercurrent multiplier system.
Am. J. Physiol. 199; 919 - 922 (1960)
2. ADLER, J.:
Die Herausbeförderung des Harnes.
In: Betke, A., Bergmann, G., Emden, G., Ellinger,
A. (Hrsg.):
IV. Band: Resorption und Exkretion. Springer.
Berlin (1929)
3. ALKSNE, J.:
Ein Beitrag zur normalen und pathologischen
Physiologie des Ureters.
Folia Urol. 1: 338 (1907)
4. ANGER, H.O.:
A new instrument for mapping the distribution of
radioactive isotopes.
UCLA Report 3845 (1957)
5. AUKLAND, K.:
Effect of adrenaline, noradrenaline, angiotensin
and renal nerve stimulation on intrarenal dis-
tribution of blood flow in dogs.
Acta Physiol. Scand. 72: 498-509 (1968)
6. BAUERFEIND, P., WEITHMANN, H., WOLFRAM, E., BLÜMEL, G.
A Simple Attachment to Lead Infusion Drains or Cables
to Freely Moving Experimental Animals.
Res. Exp. Med. 184: 29-31 (1984)

7. BIANCANI, P., ZABINSKI, M.P., WEISS, R.M.:
Time course of ureteral changes with obstruction.
Am. J. Physiol. 225: 393-398 (1976)
8. BLAUFOX, M.D., A.L. ORVIS, C.A. OWEN jr.:
Compartment analysis of the radiorenogram and
distribution of J-131-hippuran in dogs.
Am. J. Physiol. 204: 1059-1064 (1963)
9. BLAUFOX, M.D., E. POTCHEN, J.P. MERRILL:
Measurement of effective renal plasma flow in
man by external counting methods.
J. Nucl. Med. 8: 77-85 (1967)
10. BLUM, V.:
Physiologie und Pathologie des Harnleiters.
Z. Urol. 19: 161-187(1925)
11. BOEMINGHAUS, H.:
Beiträge zur Physiologie der Harnleiter.
Z. Urol. Chir. 14: 71 (1923)
12. BOLLWAHN, W.:
In: Schulze, Bickhardt, Bollwahn, v. Mickwitz, Plonait:
Klinik der Schweinekrankheiten.
M. u. H. Schaper, Hannover, (1980)
13. BONVALET, J.P., M. CHAMPION, F. WANSTOK, G. BERJAL:
Compensatory renal hypertrophy in young rats. An
increase in the number of nephrons.
Kidney Int. 1: 391-396 (1972)
14. BRITTON, K.N.:
Advances in dynamic renal imaging.
IAEA - SM - 247/216: 341-350(1983)

15. BROWN, N.J.G., K.E. BRITTON:
The theory of renography and analysis of results.
In: M.D. Blaufox, J.L. Funck-Brentano: Radionuclides
Nephrology. Proc. Int. Symp., New York 1971
Grune & Stratton, New York, 315-324 (1972)
16. BRUGÈRE, H.:
Physiologie de la miction.
Rec. Méd. vét. 155: 407-411 (1979)
17. BULLOCK, K.N.:
"The distal nephron index": a measure of obstructive
nephropathy in experimental hydronephrosis.
Br. J. Urol. 55: 140 - 145 (1983)
18. BURBANK, M.K., W.N. TAUXE, F.T. MAHER, J.C. HUNT:
Evaluation of radioiodinated hippuran for the
estimation of renal plasma flow.
Proc. Mayo Clin. 36: 372-385 (1961)
19. BUSTAD, L.K., R.O. McCLELLAN:
Use of pigs in biomedical research.
Nature 208: 511-535 (1965)
20. BUSTAD, L.K.:
Swine in biomedical research.
Frayn. Publ. Comp. Seattle, Washington (1966)
21. BUTTERMANN, G., I. WOLF, G. HÖR, H.W. PABST, H. KUHLM
Verbesserung nuklearmedizinischer Nierendiagnostik durch
Integration der dynamischen Szintigraphie mit statischer
Nierenscan und Berechnung der integralen und regionalen
seitengetrennten Clearance unter Verwendung von J-123
Hippuran.
In: H.A.E. Schmidt: Nuklearmedizin. 13. Int. Jahres-
tagung d. Ges. f. Nuklearmed., Kopenhagen, 1975.
Schattauer, Stuttgart, 361-365 (1977)

22. BUTTERMANN, G., I. WOLF, G. HÖR, H.W. PABST:
Clinical experiences in studying liver and kidney diseases using J-123-compounds.
Proc. Panel Disc., Iodine 123 in West. Europe,
Jülich, Feb. 13th 1976, Report JÜL-CONF 20: 19-34 (1976)
23. BUTCHER, H.R., SLEATOR W. jr.:
A study of the electrical activity of intact and partially mobilized human ureters.
J. Urol. 73: 970-986 (1955)
24. BUTCHER, H.R., SLEATOR W. jr.:
The effect of ureteral anastomosis upon conduction of peristaltic waves: an electro-ureterographic study.
J. Urol. 75: 650-658 (1956).
25. COTARD, J.P.:
Rappels de physiologie rénale.
Rec. Méd. vét. 155: 299-308 (1979)
26. CUSHING, A.R.:
On saline diuresis.
J. Physiol. 28: 431 (1902)
27. DAHME, E.:
Die Arteriosklerose beim europäischen Wildschwein (Sus scrofa L.).
Acta Zool. Pathol. Antverp. 48: 187-195 (1969)
28. DIBONA, G.F.:
Effect of Mannitol diuresis and ureteral occlusion on distal tubular reabsorption.
Am. J. Physiol. 221: 511-514 (1971)

29. DJURHUUS, J.C., NERSTRØM, B., GYRD-HANSEN, N.,
RASK-ANDERSEN, H.:
Experimental hydronephrosis. An electrophysiologic
investigation before and after release of obstruction
Acta Chir. Scand. 472: 17-28 (1976)
30. DJURHUUS, H.C., NERSTRØM, B., HANSEN IVERSEN, R.,
GYRD-HANSEN, N., RASK-ANDERSEN, H.:
Dynamics of upper urinary tract.
II. An electrophysiologic in vivo study of renal
pelvis in pigs: Analysis of the modality of pelvis
activity during normal hydration and diuresis.
Invest. Urol. 14: 469-474 (1977)
31. DOPPELFELD, E., L. WEISSBACH:
Untersuchungen zum Einfluß von Harnabflußstörungen
auf die Ergebnisse der katheterlosen seitengetrennt
Bestimmung der renalen Hippuranclearance.
actuelle urologie 10: 85-94 (1979)
32. DOST, F.H.:
Der Blutspiegel.
Thieme, Leipzig 1953
33. DOST, F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik.
Thieme, Stuttgart 1968
34. ERHARDT, W., HEBESTEDT, M., RECHL, H., RIEDL, V.,
BACHMEIER, J., BOLLWAHN, W., SCHEBITZ, H., BLÜMEL, G.:
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon
(R 1929) i.m. und Etomidat (R 16659, R 16660) i.v..
Tierärztl. Umschau 38: 463 - 468(1983)

35. FINKLE, A.L., S.J. KARG, D.R. SIMTH:
Parameters of renal functional capacity in reversible
hydroureteronephrosis in dogs.
II. Effects of one hour of ureteral obstruction upon
urinary volume, osmolality, Tch_2O , RBF_{kr} and pUO_2 .
Invest. Urol. 16: 26 - 38 (1968)
36. GILLENWATER, J.:
The pathophysiology of urinary obstruction.
In: Harrison, J.H., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D.,
Stamey, T.A., Walsh, P.C.
(Eds.): Campbells Urology. W.B. Saunders. Philadelphia,
London, Toronto. (1978)
37. GOSLING; J.A., DIXON, J.S.:
Species variation in the location of upper urinary
tract pacemaker cells.
Invest. Urol. 11: 418-423 (1974)
38. GOTTLIEB, R., MAGNUS, R.:
Über Diurese.
Arch. Exper. Pathol. Pharmacol. 45: 248 (1891)
39. GOTTSCHALK, C.W., MYLLE, M.:
Micropuncture study of pressures in proximal tubules
and peritubular capillaries of the rat kidney and
their relation to ureteral and renal venous pressures.
Am. J. Physiol. 185: 430-439 (1956)
40. DeGRAZIA, J.A., P.O. SCHEIBE, P.E. JACKSON, Z.J. LUCAS,
W.R. FAIR, J.M. VOGEL, L.J. BLUMIN
Clinical applications of a kinetic model of hippurate
distribution and renal clearance.
J. Nucl. Med. 15: 102-114 (1974)

41. GRÜN, E., H. GÜRTLER und E. KOLB:
Untersuchungen an Schweinen: XXVII. Mitteilung:
Das Plasma- und Blutvolumen bei klinisch gesunden
Läuferschweinen sowie bei Tieren mit Kolienterotoxämie
bzw. mit Verdacht auf das Vorliegen der Erkrankung.
Arch. Exp. Vet. med. 21: 1117 - 1129 (1967)
42. GUGGENHEIM, S., R. SCHRIER:
Obstructive nephropathy: pathophysiology and manageme
In: Schrier, R.(Ed): Renal and electrolyte disorders.
Little, Brown and Company, Boston 1980.
43. GYRD-HANSEN, N.:
Renal clearances in pigs.
Acta vet. Scand. 9: 183-198 (1968)
44. GYRD-HANSEN, N.:
Differences in renal clearances measured in Danish pig
Acta physiol. Scand. 80: 249-253 (1970)
45. HAYSLETT, J.P., N. KASHGARIAN, F.H. EPSTEIN:
Functional correlates of compensatory renal hypertroph
J. clin. Invest. 47: 774-782 (1968)
46. HÖR, G., P. HEIDENREICH, J. KRETSCHKO, A. SCHWARZENDOR
K. KEMPEN, H. GÖGER, H.W. PABST, H. KRIEDEL:
Simultaneous application of radiopharmaceuticals to
determine glomerular and tubular function using differ
clearance techniques, including divided renal clearanc
In: K. Zum Winkel, M.D., Blaufox, J. Funck-Brentano (E
Radionuclides in Nephrology, p. 294,
Thieme, Stuttgart (1975)
47. HUTSCHENREUTER, K., K. BIHLER, G. GUNDLACH:
Über den Einfluß von Mannit auf die Nierenfunktion
unter Halothannarkose.
In: Feurstein, V., Anästhesie und Nierenfunktion.
Berlin, Heidelberg, New York (1969)

48. JOSEPHSON, B., H. BUCHT, J. EK, L. WERKÖ:
Renal extraction, its depression and the tubular storage of PAH in the healthy and diseased human kidney.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 4: 1-14 (1952)
49. KANITZ, W.:
Quantitative Analyse des Hippuransäure-Nephrogramms.
Clearance-Bestimmung mittels Kompartimentverfahren unter besonderer Berücksichtigung einer J-123-Markierung.
Med. Dissertation, TU München, 1980
50. KETZ, H.A.:
Untersuchungen zur Nierenfunktion und renalen Elektrolytausscheidung beim Schwein.
Arch. exp. Vet. Med. 14: 290-305 (1960)
51. KIIL, F., AUKLAND, K.:
Renal concentration mechanism and hemodynamics at increased ureteral pressure during osmotic and saline diuresis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 13: 276 - 287 (1961)
52. KIIL, F., SETEKLEIV, J.:
Physiology of ureter and renal pelvis.
In: Orloff, J., Berliner, R.W.
(Eds.): Handbook of Physiology. Section 8. Renal Physiology
Baltimore. Williams and Williams (1973)
53. KIMBEL, K.H., W. BÖRNER: "
Über den Verbleib von mit J-131 markiertem Urografin im Körper.
Arch. exp. Path. Pharmac. 226: 262-268 (1955)
54. KOFF, S.A.:
Experimental Validation of diagnostic methods.
In: O'Reilly, P.H., Gosling, J.A.
(Eds.): Idiopathic Hydronephrosis. Springer. Berlin, Heidelberg, New York (1982)

55. KRUEGER, R.P., J.M. ASH, M.M. SILVER, E.J. KASS,
R.F. GILMOUR, D.J. ALTON, D.L. GILDAY, B.M. CHURCHILL:
Primary hydronephrosis.
Urol. Clin. N. Am. 7: 231 - 242 (1980)
56. KUNI, H., K. NABER, W. PONGRATZ, E.H. GRAUL:
Clearanceuntersuchungen mit Radionukleiden. Prakti-
kable Verbesserung der Nierendiagnostik.
G-I-T. Fachz. Laboratorium Sonderheft Laboratoriums-
medizin Mai 1967.
57. KUNTZ, R.:
Perfusions- und nuklearmedizinische Studien zur
Differentialdiagnostik des dilatierten oberen Harn-
traktes. Klinische und experimentelle Ergebnisse.
Habilitationsschrift T.U. München (1984)
58. LIPPMANN, R.W., R.D. FINKLE, D. GILLETTE:
Effect of proteinuria on localization of radiomercury
in rat kidney.
Proc. Soc. exp. Biol. 77: 68-70 (1951)
59. MAGNUSSON, G.:
Kidney function studies with J-131-tagged sodium
orthoiodohippurate.
Acta med. scand. Suppl. 378 (1962)
60. MAILLOUX, L., J.A. GAGNON:
Measurement of effective renal plasma flow.
In: E.J. Potchen, V.R. McCready: Progress in Nuclear
Medicine; Karger. Basel, 54-70 (1972)

61. MARSHALL, U., H. LYDTIN, W. KRAWIETZ, R. HAGEN:
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der
experimentellen Medizin.
Res. exp. Med. 157: 300-316 (1972)

62. MELICK, W.F., NARYKA, J.J., SCHMIDT, J.H.:
Experimental studies of ureteral peristaltic
patterns in the pig.
I. Similarity of pig and human ureter and bladder
physiology
J. Urol. 85: 145 - 148 (1961)

63. MERCER, H.D., R.H. TESKE, W.G. HELFERICH, D.H. SHOWALTER:
Use of the double isotope single-injection method for
estimating renal function in normal cross-bred swine.
Am. J. Vet. Res. 40: 567-570 (1979)

64. MÖLLER, E., J.F. McINTOSH, D.P. van SLYKE:
Studies of urea excretion: Relationship between urine
volume and rate of urea excretion by normal adults.
J. clin. Invest. 6: 427-465 (1928)

65. MUNSICK, R.A., W.H. SAWYER, H.B. van DYKE:
The antidiuretic potency of arginine and lysine
vasopressins in the pigs with observations on renal
function.
Endocrinology 63: 688-693 (1958)

66. MYERS; W.G., H.O. ANGER:
Radioiodine-123.
J. Nucl. Med. 3: 183 (1962)

67. NAVAR, L.G., and BAER, P.G.:
Renal autoregulatory and glomerular filtration
responses to gradated ureteral obstruction.
Nephron 7: 301-316 (1970)
68. NIELSEN, O.E.:
The renal excretion of potassium.
Thesis, Kobenhaven. S. 33-34 (1968)
69. NORDYKE, R.A., M. TUBIS, W.H. BLAHD:
Use of radioiodinated hippuran for individual
kidney function tests.
J. Lab. clin. Med. 56: 438-445 (1960)
70. NOWINSKI, W.W., R.J. GOSS:
Compensatory renal hypertrophy.
Academic Press. New York 1969
71. OBERHAUSEN, E., A. ROMAHN:
Bestimmung der Nierenclearance durch externe
Gammastrahlenmessung.
In: Radionukleide in Kreislaufforschung und
Kreislaufdiagnostik.
Schattauer. Stuttgart, 323-326 (1968)
72. OBERHAUSEN, E.:
Bestimmung der Nierenclearance mit dem Ganzkörperzähl
In: R. Höfer: Nierenclearance. Schriftenreihe
Nuklearmedizin der Farbwerke Hoechst, Frankfurt am Ma
111-119 (1968)
73. OESER, H., H. BILLION:
Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte
Röntgenkontrastmittel.
Fortschr. Röntgenstr. 76: 431-442 (1952)

74. O'REILLY, P.H.:
Obstructive Uropathy.
In: JOCKES, A.M., CONSTABLE, A.R., BROWN, N.J.G.,
TAUXE, W.N. (Eds.), Radionuclides in nephrology.
Academic Press. Grune & Stratton. London, Toronto,
Sydney, New York, San Francisco (1982)
75. OVERMAN, W.I., W.H. GORDON, I.P. MILNOR:
Regression of a radioactive mercurial diuretic
from the plasma of man.
Nature 163: 640-641 (1949)
76. PRITCHARD, W.H., R.W. ECKSTEIN, W.J. MCINTYRE, E. DABAJ:
Correlation of renal blood flow determined by the
single injection of J-131-hippuran with direct
measurement of flow.
Am. Heart J. 70: 789-796 (1965)
77. RAM, M.D., K. EVANS, G.D. CHISHOLM:
A single injection method for measurement of
effective renal plasma flow.
Brit. J. Urol. 40: 425-428 (1968)
78. RECHL, H., W. ERHARDT, M. HEBESTEDT, J. BACHMEIER,
V. RIEDL, W. BOLLWAHN, H. SCHEBITZ, G. BLÜMEL:
Die Narkose beim Läuferschwein mit Azaperon (R 1929)
und Etomidat (R 16660) intraperitonäal.
Tierärztl. Umschau 39: 80-93 (1984)
79. REEVE, J., J.C.W. CRAWLEY:
Quantitative radioisotope renography: The derivation
of physiological data by deconvolution analysis using
a single injection technique.
Clin. Sci. Mol. Med. 47: 317-330 (1974)
80. REUBI, F.:
Nierenkrankheiten.
H. Huber. Bern 1960

81. RÖSLER, H.:
Ortho-Jodhippusäure-Totalclearance nach der vereinfachten 7 /17 single-shot-Methode.
In: R. Höfer: Nierenclearance, Schriftenreihe Nuklearmedizin der Farbwerke Hoechst, Frankfurt am Main, 121-132 (1968)
82. SCHWEITZER, F.A.W.:
Intra-Pelvic pressure and renal function studies in experimental chronic partial ureteric obstruction.
Br. J. Urol. 45: 2-7 (1973)
83. SCOTT, G.D.:
Experimental hydronephrosis produced by complete and incomplete ligation of the ureter.
Surg. Gynecol. Obstet. 15: 296 - 302 (1912)
84. SELKURT, E.E., BRANDFONBRENER, M., GELLER, H.M.:
Effects of ureteral pressure increase on renal hemodynamics and the handling of electrolytes and water.
Am. J. Physiol. 170: 61-71 (1952)
85. SELKURT, E.E.:
Effect of Ureteral Blockade on Renal Blood Flow and Urinary Concentration Ability.
Am. J. Physiol. 205: 286 - 292 (1963)
86. SMITH, W.W., H.W. SMITH:
Protein binding of Phenol Red, Diodrast and other substances in plasma.
J. Biol. Chem. 124: 107-113 (1938)
87. SMITH, H.W.:
Physiology of the renal circulation.
Harvey Lectures 35: 166-222 (1939-40)

88. SMITH, H.W.:
The kidney. Structure and function in health
and disease.
Oxford University Press, New York (1955)
89. STRÖTGES, W.M.:
Die Bestimmung des Nierenplasmastromes mit
ortho-Jod-Hippursäure.
In: R. Höfer: Nierenclearance. Schriftenreihe
Nuklearmedizin der Farbwerke Hoechst, Frankfurt
am Main, 91-101 (1968)
90. SUKI, W., EKNOYAN, G., RECTOR, F.C.jr., SELDIN, D.W.:
Patterns of nephron perfusion in acute and chronic
hydronephrosis.
J. Clin. Invest. 45: 122-131 (1966)
91. TAPLIN, G.V., O.M. MEREDITH jr., H. KADE, C.C. WINTER:
The radioisotope renogram (an external test for
individual kidney function and upper urinary tract
patency).
J. Lab. Clin. Med. 48: 886-901 (1956)
92. TARNOW, J., PASSIAN, J., PATSCHKE, D., WEYMAR, A.,
BRÜCKNER, J.B.:
Nierendurchblutung unter Etomidat.
Anästhesist 23: 421-422 (1974)
93. TAUXE, W.N., F.T. MAHER, W.F. TAYLOR:
Effective renal plasma flow: estimation from theoret-
ical volumes of distribution of intravenously
injected J-131-orthoiodohippurate.
Proc. Mayo Clin. 46: 524-531 (1971)
94. THURAU, K., G. HENNE:
Die transmurale Druckdifferenz der Widerstandsgefäße
als Parameter der Widerstandsregulation in der Niere.
Pflügers Archiv 279: 156-177 (1964)

95. THURAU, K.:
Experimentelle Befunde zur Pathophysiologie
der Harnwegsobstruktion.
In: Ziegler, M., Konrad, G.
(Hrsg.): Urologische-nephrologische Probleme.
Bericht der XX. Tagung der Südwestdeutschen Ges.
f. Urologie. Schnetzler. Konstanz (1981)
96. TSUCHIDA, S., SHIRATORI, T. ENOKIDO, K.:
Postoperative recovery of ureteral peristalsis.
Tohoku J. Exp. Med. 107: 15-22 (1972)
97. TSUCHIDA, S., SUGAWARA, H., ARAI, S.:
Ascending pyelonephritis in dogs induced by
ureteral dysfunction.
Invest. Urol. 10: 450-457 (1973)
98. TSUCHIDA, S., SUKAMOTO, K., LABAY, P., BOYARSKY, S.:
Electromyographic changes in ureteral peristalsis
after standardized types of incision of the
ureteropelvic junction.
J. Urol. 109: 366-370 (1973)
99. VALTIN, H.:
Consequences of urinary obstruction.
In: Valtin, H.
(Ed.): Renal Dysfunction
Little, Brown and Company. Boston (1979)
100. VAUGHAN, E.D.jr., GILLENWATER, J.Y.:
Unilateral ureteral occlusion: Pattern of nephron
repair and compensatory response.
J. Urol. 109: 979-982 (1973)
101. VEREEKEN, R.L., DERLUYN, J., VERDUYN, H.:
The viscoelastic behaviour of the ureter during elong
Urol. Res. 1: 15-21 (1973)

102. VOGEL, G., GÄRTNER, K.:
Physiologie der Niere; Wasser- und Elektrolythaushalt.
In: Scheunert, A., Trautmann, A.
(Hrsg.): Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Parey, Berlin und Hamburg (1976)
103. VOGELGESANG, G.:
Nierenclearancebestimmungen an 12 - 16 Wochen
alten Schweinen.
Vet. Med. Diss. TH Hannover (1974)
104. WHITAKER, R.H.:
Methods of assessing obstruction in dilated ureters.
Br. J. Urol., 45: 15-22 (1973)
105. WHITFIELD, H.N., BRITTON, K.E., HENDRY, W.F.,
NIMMON, C.C., WICKHAM, J.E.A.:
The distinction between obstructive uropathy and
nephropathy by radioisotope transit times.
Br. J. Urol. 50: 433-436 (1978)
106. WISE, B.L., W.F. GANONG:
Effect of brain stimulation on renal function.
Am. J. Physiol. 198: 1291-1295 (1960)
107. WOLF, I. und KANITZ, W.:
Die Auswertung der extern gemessenen Zeitaktivi-
tätskurven der Nierenfunktionsszintigraphie mit
123-J-orthojodhippursäure durch Kompartimentanalyse.
Bericht der TU München (TUM-ME-II-8301) (1983)
108. WOSSIDLO, D.:
Nierenfunktionsprobe mit radioaktivem Uroselectan.
Z. Urol., Sonderheft: 128-137 (1952)
109. ZUM WINKEL, K.:
Nierendiagnostik mit Radioisotopen.
Thieme, Stuttgart (1964)

Danksagung

Abschließend möchte ich Herrn Prof. Dr. med. vet. W. Bollwahn für die bereitwillige Übernahme der Arbeit in die Tierärztliche Fakultät der Universität München danken.

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Institut für experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München.

Herrn Dr. med. R. Kuntz gilt mein Dank für die Durchführung der operativen Eingriffe und die Koordination der Versuche.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Privatdozenten Dr. med. habil. Dr. med. vet. W. Erhardt für seine stete Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Erstellung der Arbeit.

Für die technische Beratung bei den nuklearmedizinischen Untersuchungen danke ich Herrn Dipl. Phys. I. Wolf sowie allen Mitarbeitern des Instituts für experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 17. Juli 1955 wurde ich als drittes Kind des Berufssoldaten Friedrich Rauh und seiner Ehefrau Anneliese, geborene Popp, in Beilngries geboren.

Von 1961 - 1965 besuchte ich die evangelische Volksschule in Freising und wechselte anschließend an das Josef-Hofmiller-Gymnasium in Freising, an dem ich im Juni 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Von November 1978 an belegte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Fach Tiermedizin. Im Herbst 1983 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen.

